

ORGANIZADORES

FLAVIO MARQUES LOPES E RODRIGO DA SILVA SANTOS

ENSINO, ASSISTÊNCIA E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS **NA SAÚDE**



BRAZIL PUBLISHING

**ENSINO, ASSISTÊNCIA E
AVALIAÇÃO DE
TECNOLOGIAS NA SAÚDE**

Editora Brazil Publishing

Conselho Editorial Internacional

Presidente:

Rodrigo Horochovski (UFPR - Brasil)

Membros do Conselho:

Anita Leocadia Prestes (Instituto Luiz Carlos Prestes - Brasil)

Claudia Maria Elisa Romero Vivas (Universidad Del Norte - Colômbia)

José Antonio González Lavaut (Universidad de La Habana - Cuba)

Ingo Wolfgang Sarlet (PUCRS - Brasil)

Milton Luiz Horn Vieira (UFSC - Brasil)

Marilia Murata (UFPR - Brasil)

Hsin-Ying Li (National Taiwan University - China)

Ruben Sílvio Varela Santos Martins (Universidade de Évora - Portugal)

Fabiana Queiroz (UFLA - Brasil)



© Editora Brazil Publishing

Presidente Executiva: Sandra Heck

Rua Padre Germano Mayer, 407
Cristo Rei - Curitiba PR - 80050-270
+55 (41) 3022-6005

www.aeditora.com.br

FLAVIO MARQUES LOPES
E RODRIGO DA SILVA SANTOS

**ENSINO, ASSISTÊNCIA E
AVALIAÇÃO DE
TECNOLOGIAS NA SAÚDE**



BRAZIL PUBLISHING

Comitê Científico da área Ciências da Saúde

Presidente: Professor Doutor Daniel Canavese (UFRGS – Saúde Coletiva)
Professor Doutor Almir de Oliveira Ferreira (UENP – Educação Física)
Professor Doutor Rui Gonçalves Marques Elias (UENP – Educação Física)
Professora Doutora Carmem Lucia Mottin Duro (UFRGS – Enfermagem)
Professor Doutor Eduardo Ramirez Asquieri (UFG – Farmácia)
Professor Doutor Flávio Marques Lopes (UFG – Farmácia)
Professora Doutora Maria de Fátima Duques de Amorim (UFPB – Nutrição)
Professor Doutor Roberto Teixeira Lima (UFPB – Nutrição)
Professor Doutor Marcos C. Sgnorelli (UFPR – Saúde Coletiva)
Professora Doutora Milene Z. Vosgerau (UFPR – Saúde Coletiva)
Professor Doutor Aurean D'êça Junior (UFMA – Saúde Coletiva)
Professora Doutora Simone Travi Canabarro (UFCSPA – Pediatria)
Professora Doutora Aline Correa Carvalho (UNIFESSPA – Doenças Tropicais)
Professora Doutora Joana Corrêa de Magalhães Narvaez (UFCSPA – Psiquiatria)
Professora Doutora Letícia Pacheco Ribas (UFCSPA – Fonoaudiologia)

Editor Chefe: Sandra Heck
Diagramação e Projeto Gráfico: Brenner Silva
Capa: João Neto
Revisão de Texto: Os autores
Revisão Editorial: Editora Brazil Publishing
DOI: 10.31012/978-85-68419-78-6



DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP) BIBLIOTECÁRIA: MARIA ISABEL SCHIAVON KINAZZ, CRB9 / 626

L864e Lopes, Flavio Marques
Ensino, assistência e avaliação de tecnologias na saúde [recurso eletrônico] / Flavio Marques
Lopes, Rodrigo da Silva Santos - 1.ed. - Curitiba: Brazil Publishing, 2019.

ISBN 978-85-68419-78-6 E-book

1. Saúde – Ensino. 2. Saúde – Assistência. 3. Saúde – Tecnologias. I. Santos, Rodrigo da Silva.
II. Título.

CDD 610.7 (22.ed)
CDU 614

Curitiba / Brasil
2019

PREFÁCIO

Recebi com surpresa e muita honra o convite feito pelo colega Flávio Marques Lopes para prefaciар o e-book Ensino, assistência e avaliação de tecnologia na saúde. Esta tarefa foi desafiadora, por se tratar de algo novo para mim e pela natureza diversa do conteúdo desta obra, como compreenderão à frente, mas foi ao mesmo tempo, motivo de alegria e satisfação ao constatar durante sua leitura, a importância que este livro representa para o meio acadêmico-científico.

Este livro está organizado em 33 capítulos que tratam de diferentes assuntos contemplados nas linhas de pesquisa do Programa de Pós-graduação em Assistência e Avaliação em Saúde da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás (PPGAAS/FF/UFG). Essas linhas de pesquisa objetivam o desenvolvimento de “projetos inovadores relacionados à avaliação, validação, e desenvolvimento de agentes funcionais promotores do bem estar psíquico e social do indivíduo, ou da sociedade” e também o desenvolvimento de “estudos voltados ao processo de ensino-aprendizagem nas profissões da saúde, promoção, proteção e recuperação da saúde do paciente; assim como a avaliação de tecnologias aplicadas à saúde deste”.

Os textos aqui apresentados são resultados de pesquisas recentemente concluídas ou que ainda estão sendo desenvolvidas por pós-graduandos do PPGAAS/FF/UFG, em conjunto com seus orientadores, coorientadores e colaboradores, sendo desta forma uma obra que aborda temas extremamente atuais e relevantes para a saúde humana ou animal, para o ensino na área da saúde, além da aplicação de tecnologias nesta área.

Seria talvez enfadonho discorrer, mesmo que brevemente, sobre cada capítulo deste e-book, por isso apenas antecipo ao caro leitor que ao longo de sua leitura encontrará capítulos voltados para o cuidado com o indivíduo/paciente, ou direcionados ao diagnóstico/investigação clínico-laboratorial de diferentes situações de saúde, ou que objetivam

a identificação/compreensão/solução de problemas relacionados à gestão do sistema de saúde, ou referentes ao desenvolvimento/aplicação de novas tecnologias voltadas para a saúde ou sistema de saúde, ou ainda capítulos que tratam da avaliação da qualidade de produtos e processos na área da saúde, ou que têm como foco a melhoria do processo de ensino-aprendizagem em cursos da área de saúde.

Embora sejam distintos os temas abordados ao longo deste e-book, eles têm em comum a preocupação com a melhoria da saúde do indivíduo, seja através da prevenção, identificação, controle, promoção, inovação, investigação, avaliação, gestão...e essa diversidade de temas também nos permite ou nos induz à reflexão quanto a importância do conhecimento/trabalho interdisciplinar quando se trata da saúde do indivíduo ou da comunidade!

O e-book Ensino, assistência e avaliação de tecnologia na saúde cumpre com o objetivo de difundir para comunidade científica os conhecimentos gerados no âmbito do PPGAAS/FF/UFG, apresentando um conteúdo bastante atualizado sobre temas distintos e que poderá, a critério do leitor, ser apreciado na íntegra ou de forma parcial, dependendo do seu interesse uma vez que, embora tenham uma preocupação em comum, os capítulos são apresentados de forma totalmente independente permitindo ao leitor a busca de conteúdos específicos que sejam de seu interesse.

Desejo que todos tenham uma boa e proveitosa leitura!

Abraços,
Telma Alves Garcia.

SUMÁRIO

PARTE 1 – ENSINO NA SAÚDE

A EVOLUÇÃO DO ENSINO FARMACÊUTICO E O DESENVOLVIMENTO DA COMPETÊNCIA CLÍNICA NO BRASIL

DESAFIOS, POSSIBILIDADES E LIMITAÇÕES DO ENSINO POR COMPETÊNCIAS NA ÁREA DA SAÚDE

PARTE 2 – ASSISTÊNCIA EM SAÚDE

SEGURANÇA DO PACIENTE E O DESAFIO DE EMPODERÁ-LO

A AVALIAÇÃO DA DISPENSAÇÃO DE MEDICAMENTOS COM ÊNFASE EM ABORDAGENS QUALITATIVAS

DISPENSAÇÃO DE MEDICAMENTOS INAPROPRIADOS PARA IDOSOS COM CARDIOPATIAS

USO DE CORTICOSTEROIDE NO TRATAMENTO DE GLOMERULOESCLEROSE SEGMENTAR E FOCAL E DOENÇA DE LESÕES MÍNIMAS

FERRAMENTAS DA QUALIDADE NA GESTÃO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA HOSPITALAR

SAÚDE VOCAL DOCENTE: ASPECTOS GERAIS, COMPARATIVO BRASIL/ESTADOS UNIDOS/COLÔMBIA, E BOAS PRÁTICAS

ITINERÁRIO TERAPÊUTICO DE USUÁRIOS DE PRÁTICAS INTEGRATIVAS E COMPLEMENTARES

DANÇA CIRCULAR NO CONTEXTO DA SAÚDE: ABORDAGENS E PERSPECTIVAS NO CENÁRIO BRASILEIRO

PREVENÇÃO DE INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE NO BRASIL

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS GRAVES EM PACIENTES COM COINFEÇÃO HIV/TUBERCULOSE SEM SEVERIDADE

ANÁLISE DE COINFEÇÕES ENTRE O PAPILOMA VÍRUS HUMANO (HPV) E OUTRAS INFECÇÕES SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS (ISTs)

DISPOSITIVOS MICROFLUÍDICOS PARA ANÁLISES NA ÁREA DA SAÚDE

FABRICAÇÃO DE DISPOSITIVOS DE DIAGNÓSTICO PRODUZIDOS EM IMPRESSORAS 3D, PAPEL E POLIÉSTER-TONER

INDICADORES DE QUALIDADE APLICADOS A SAÚDE

PARTE 3 – AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS NA SAÚDE

ASPECTOS DA REVISÃO SISTEMÁTICA: UM CONTRIBUTO EM ESTUDOS DE EFICÁCIA NA AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

O PROGRESSO HISTÓRICO NA PREVENÇÃO DA DOENÇA PNEUMOCÓCICA: EVOLUÇÃO DAS VACINAS PNEUMOCÓCICAS

NEBULIZADORES: FONTES POTENCIAIS DE INFECÇÃO

AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE DO TRATAMENTO COM ANTIVIRAIS PARA INTERNAÇÕES POR SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE

OXIGENOTERAPIA DOMICILIAR PROLONGADA – CUSTOS BÁSICOS

NEUTRÓFILO LINFÓCITO *RATIO* E PLAQUETA LINFÓCITO *RATIO*: BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS PREDITORES DE PROGNÓSTICO

EPIDEMIOLOGIA DAS PRINCIPAIS ARBOVIROSES NO BRASIL

ZIKA VÍRUS: BREVE REVISÃO SOBRE CARACTERIZAÇÃO MOLECULAR

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DE ZIKA VÍRUS: ÊNFASE NA INFECÇÃO DURANTE A GESTAÇÃO

ASPECTOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS DE ZIKA E DENGUE EM POPULAÇÃO PEDIÁTRICA

IMPLICAÇÕES DAS VIAS DE DETOXIFICAÇÃO DAS ENZIMAS DO METABOLISMO DE XENOBIÓTICOS NA ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA (ELA): EVIDÊNCIAS BIOLÓGICAS E FORMULAÇÃO DE HIPÓTESES

**PAINEL GENÉTICO: MECANISMOS MOLECULARES
E FISIOPATOLÓGICOS DA ESCLEROSE LATERAL
AMIOTRÓFICA (ELA)**

**POLIMORFISMOS GENÉTICOS COMO DETERMINANTES
NA PERFORMANCE FÍSICA DE ATLETAS DE ALTO
RENDIMENTO**

**BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS NO DIABETES
MELLITUS TIPO 2**

**POTENCIAL ANTIMICROBIANO DE PLANTAS DO CERRADO
BRASILEIRO COM AÇÃO EM *Helicobacter pylori***

**GUIA DE ENSAIOS DE QUALIDADE PARA FÓRMULAS
EXTEMPORÂNEAS ORAIS**

**PREVALÊNCIA DE *LISTERIA MONOCYTOGENES* EM
PRODUTOS LÁCTEOS NO BRASIL APÓS A INSTITUIÇÃO DA
RDC Nº12/2001 PELA ANVISA**

**PAPILOMATOSE BOVINA: GENOMA VIRAL, FORMAÇÃO DE
PAPILOMAS, TIPOS DE TRATAMENTO E CUSTO-BENEFÍCIO
SOBRE OS ORGANIZADORES**

PARTE 1

ENSINO NA SAÚDE

A EVOLUÇÃO DO ENSINO FARMACÊUTICO E O DESENVOLVIMENTO DA COMPETÊNCIA CLÍNICA NO BRASIL

Juscelino Alves Pereira¹, Ester Massae Okamoto Dalla Costa²,
Flavio Marques Lopes³

¹ Mestrando. Laboratório de Pesquisa em Ensino e Serviços de Saúde, LaPESS – Faculdade de Farmácia – Universidade Federal de Goiás. Email: juscelino.29@hotmail.com.

² Professora doutora. Centro de Ciências da Saúde – Departamento de Saúde Coletiva – Universidade Estadual de Londrina. Email: esterdallacosta@yahoo.com.br.

³ Professor doutor. Laboratório de Pesquisa em Ensino e Serviços Saúde, LaPESS – Faculdade de Farmácia – Universidade Federal de Goiás. Email: flaviomarques.ufg@gmail.com.

RESUMO

O objetivo deste capítulo foi descrever a evolução do ensino farmacêutico voltado às práticas clínicas e apresentar as novas diretrizes responsáveis por instituí-las no Brasil. O método utilizado consistiu em buscas realizadas na *Internet* em três bases de dados e sítios eletrônicos relacionados à educação e os serviços clínicos providos por farmacêuticos no Brasil. Divididos em três momentos distintos, observados em seu processo educacional e profissional, o farmacêutico inicia suas atividades nas boticas, voltando-se posteriormente para as indústrias e análises clínicas, e se reaproxima dos cuidados prestados ao paciente com a institucionalização dos serviços clínicos providos por farmacêuticos. A integração das diversas áreas dos conhecimentos farmacêuticos, frente à aquisição de competências clínicas, será fundamental para o seu reconhecimento como profissional prestador de serviços de saúde.

Palavras-chave: Ensino farmacêutico. Serviços clínicos. Práticas clínicas.

INTRODUÇÃO

A relação existente entre o ensino farmacêutico e a sua atividade profissional, é observada desde o surgimento dos cursos de farmácia, instituídos no Brasil em 1832.¹ A partir de então, o profissional farmacêutico vem vivenciando momentos distintos ao longo do seu percurso histórico.

Inicialmente, este profissional exercia atividades ligadas à produção de medicamentos e aos cuidados individualizados. Porém, em meados do século XX os avanços científicos e tecnológicos direcionaram o ensino e os serviços farmacêuticos para o atendimento de interesses das indústrias farmacêuticas e dos laboratórios de análises clínicas.^{1, 2} Apesar desse movimento, o forte elo entre o boticário e o cuidado ao paciente – característico do século XIX – é retomado a partir da década de 1960, possibilitando o desenvolvimento dos serviços clínicos providos por farmacêuticos.²

Este capítulo tem como objetivo descrever a evolução histórica do ensino farmacêutico voltado às práticas clínicas, apresentando os principais marcos históricos e as principais diretrizes determinantes para a formação profissional e o estabelecimento de novos cenários vivenciados pelo profissional farmacêutico no Brasil.

MÉTODOS

Trata-se de uma análise documental, cujas informações foram extraídas de publicações e da legislação farmacêutica relacionadas à educação e à prática farmacêutica, do período de 1973 a 2017, selecionados por meio de buscas realizadas na *Internet*, nas bases de dados Lillacs, MedLine e Scielo, conforme a descrição apresentada na figura 1. Foram selecionadas 30 publicações, voltadas à educação e aos serviços clínicos providos por farmacêuticos.

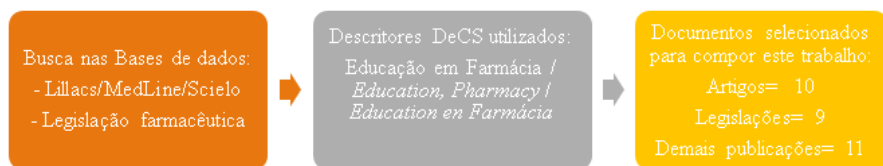


Figura 1 – Método utilizado para a seleção das bibliografias que compõe este trabalho.

Fonte: Elaborado pelos autores.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

ASPECTOS HISTÓRICOS DA EDUCAÇÃO FARMACÊUTICA – O BOTICÁRIO (1832 - 1930)

O percurso dos cursos de farmácia no Brasil se inicia no ano de 1832, vinculados às Faculdades de Medicina, nas cidades de Salvador e do Rio de Janeiro, até então, centros político-econômicos da nação recém-emancipada.^{1,2} A partir da criação do curso de farmácia, foi estabelecida a necessidade de obtenção do título superior, para atividades ligadas à cura, bem como a possibilidade de ser proprietário da botica.³ As boticas* eram os estabelecimentos em que os farmacêuticos, então denominados boticários, atuavam por meio da manipulação de produtos de origem vegetal e mineral.³

Neste primeiro momento do curso de farmácia no Brasil, o estado não estabelecia um compromisso político com a saúde da população.¹ A falta de um sistema de saúde direcionou o ensino farmacêutico para o provimento de cuidados individualizados, tornando este profissional um elemento essencial no fornecimento de serviços de saúde para a população.⁴

Esse cenário, no qual se encontrava o ensino e atividade profissional farmacêutica, perdurou até a década de 1930. A partir dessa década, o foco da atividade farmacêutica foi redirecionado em função do processo de industrialização que se iniciara no Brasil, e das descobertas científicas que estavam ocorrendo ao redor do mundo.^{1,4}

O FARMACÊUTICO INDUSTRIAL E BIOQUÍMICO (1930 -1980)

O arsenal terapêutico conquistado durante o século XX se expande, com a descoberta dos antibióticos nos anos trinta, seguidas das grandes inovações nos anos quarenta, com os anti-hipertensivos, os psicotrópicos e posteriormente os antiinflamatórios e os tratamentos cardiovasculares com betabloqueadores.⁵ No âmbito do ensino farmacêutico, são promovidas alterações curriculares direcionadas a Física, que passa a ser Aplicada à Farmácia, e a inserção da Química Industrial Farmacêutica.⁴

O cenário estabelecido durante esta segunda fase em que se encontrava o profissional farmacêutico, o distanciava do cuidado direto ao paciente e suas atividades nos estabelecimentos farmacêuticos eram meramente comerciais, resumindo-se a “entrega de mercadorias”.¹

As perspectivas do farmacêutico comunitários neste período não eram animadoras, e somava-se ao contexto apresentado acima, o surgimento de novos produtos industrializados – dos quais os profissionais possuíam poucas informações, o que os desestimulavam a atuar nas farmácias e drogarias^{**}.⁴ Este processo resulta em alterações na formação farmacêutica, voltadas ao atendimento dos dois setores que se encontravam em expansão, os laboratórios de análises clínicas e a produção industrial, por meio dos medicamentos, cosméticos e alimentos.⁴

Do ponto de vista acadêmico, o deslocamento do foco de formação foi reforçado pela publicação da Resolução nº 268/62 do Conselho Federal de Educação, homologada pela Portaria nº 228/1962, do Ministério da Educação e, posteriormente, pela Resolução nº 04/1969, também do Conselho Federal de Educação.⁶

Este cenário é evidenciado no ano de 1973, quando os estudantes do curso de farmácia, em sua ampla maioria (97%) escolhiam as análises clínicas como opção de formação, posicionamento justificado pelas melhores ofertas de salários para os farmacêuticos e maiores possibilidades de emprego.⁴

O SURGIMENTO DO FARMACÊUTICO CLÍNICO NO MUNDO (1960)

Paralelamente a estes acontecimentos no Brasil, na década 1960, surge nos Estados Unidos da América (EUA) o movimento denominado Farmácia Clínica, após profundas reflexões realizadas entre professores e estudantes da *University of San Francisco*, em resposta às intensas transformações responsáveis pelo redirecionamento da atuação do profissional farmacêutico, que o distanciava do cuidado direto ao paciente.^{1,8}

Iniciada em ambiente hospitalar, a Farmácia Clínica^{***} tem como princípios o estabelecimento de serviços farmacêuticos direcionados ao paciente e a sua inserção profissional junto à equipe de saúde, sendo esta ciência voltada à segurança do paciente durante a utilização do medicamento e a sua aplicação de forma adequada.^{9, 10} O modelo inicial adotado pela Farmácia Clínica começou a sofrer questionamentos a partir da década de 1970, devido à restrição de suas atividades, concentradas em ambiente hospitalar, e o seu foco hiper direcionado ao medicamento, em detrimento de seus usuários.⁶

Com uma nova perspectiva, Mikeal et al (1975), iniciam a construção de uma nova ferramenta aplicada à Farmácia Clínica, que possibilitasse o cuidado do farmacêutico junto ao paciente em diversos campos de atuação, ressaltando a importância da atenção do profissional às necessidades do paciente garantindo, assim, o cuidado necessário ao sucesso da farmacoterapia.¹¹

Esta nova filosofia de prática se concretiza a partir da criação do conceito “*Pharmaceutical Care*”, desenvolvido por Hepler e Strand em 1990, que busca alinhar as funções do farmacêutico ligadas ao uso racional dos medicamentos e os cuidados prestados por estes profissionais, capazes de contribuir com a qualidade de vida dos pacientes.¹⁰

Neste mesmo período, na Espanha, surgiu o termo “*Atencion Farmacéutica*”, relacionado ao modelo de seguimento farmacoterapêutico, denominado “Método Dader”, caracterizado como uma ferramenta de auxílio aos cuidados farmacêuticos, na qual o profissional atua de maneira a assegurar a efetividade e segurança dos medicamentos em uso, se baseando em um conjunto de informações inerentes ao tratamento do paciente.¹²

O SURGIMENTO DO FARMACÊUTICO CLÍNICO NO BRASIL

Como referido, foi aprovada no Brasil a Resolução nº 4/69, responsável por instituir as modalidades de Farmacêutico Industrial e Bioquímico, com duas opções de atuação: I – Tecnologia de Alimentos e II – Análises Clínicas e Toxicológicas, reforçando o caráter tecnicista deste profissional.⁴ Nesse período, a profissão farmacêutica no Brasil ainda se encontrava desarticulada do Movimento Farmácia Clínica que surgira na década de 1960 nos EUA, e o distanciamento do farmacêutico das necessidades em saúde apresentadas pela população, o descaracterizava como profissional de saúde capaz de intervir no processo saúde-doença e no cuidado ao paciente.⁵

A formação profissional seguia o modelo clássico, tecnicista e baseado em estratégias direcionadas para a “retenção de informações e repetição de conteúdos básicos, sem contemplar a resolução de problemas necessários para reforçar o pensamento crítico”.²

Até recentemente, as farmácias brasileiras eram representadas socialmente, como simples estabelecimentos comerciais, e o farmacêutico, como vendedor de diversos produtos. Essa imagem é reforçada por uma prática cotidiana que o distanciava do cuidado à saúde do indivíduo e da população, que estava inserida em uma dura realidade política, social e econômica, reforçada por um sistema de saúde insuficiente, centralizado e alienado quanto às necessidades de saúde da população.¹ ⁵ Nesse ambiente desafiador, a inserção da Farmácia Clínica revelou-se uma tarefa complexa, iniciada de maneira tímida, na Universidade Federal do Rio Grande do Norte no período que antecede o surgimento do atual sistema de saúde brasileiro.^{1,5}

Para mais informações a respeito da origem da farmácia clínica no Brasil acesse o link: <https://www.youtube.com/watch?v=E0cvGVu7i8I>.¹³

Ao contextualizar este cenário com o momento histórico observamos que, em nível mundial, os serviços de saúde passam por um

processo de redirecionamento, a partir da aprovação da Declaração de Alma-Ata pela Organização Mundial da Saúde (OMS), em 1978.¹⁴ Esse documento responsabiliza os governos quanto à saúde de seus povos e ressalta o papel estratégico da Atenção Primária à Saúde (APS), sendo que “saúde” passa a ser definida não mais em seu aspecto reducionista como ausência de doença, mas com o conceito ampliado para: “um estado de completo bem-estar físico, mental e social” a ser atingido por meio da articulação dos serviços de saúde com as políticas econômicas e sociais.¹⁴

No contexto nacional, o processo de redemocratização promove intensas mudanças em diversos setores da sociedade brasileira, sendo a 8ª Conferência Nacional de Saúde (CNS) de 1986 um marco histórico, tendo como tema “Democracia e Saúde”.¹⁵ Esse evento repercutiu em todas as profissões de saúde como movimento estratégico para a Reforma Sanitária Brasileira, caracterizando-se como um fórum de luta pela universalização e descentralização do sistema de saúde e pela implantação de políticas sociais que defendessem e cuidassem da vida.¹⁵ O relatório final da 8ª CNS lançou os fundamentos da proposta do Sistema Único de Saúde (SUS).⁴

O sistema de saúde instituído no Brasil pela Constituição de 1988 e consubstanciado no ano de 1990, inclui entre os seus princípios a universalidade, integralidade e equidade, reorientando o modelo assistencial brasileiro, ao criar uma nova compreensão do processo saúde-doença, baseada nas diretrizes preconizadas pela Declaração de Alma-Ata e reiteradas no relatório final da 8ª CNS.^{15, 16} No âmbito farmacêutico, o novo sistema de saúde inclui a assistência farmacêutica no campo de atuação do SUS, representando a inserção do profissional no amplo contexto da saúde pública brasileira.¹⁶

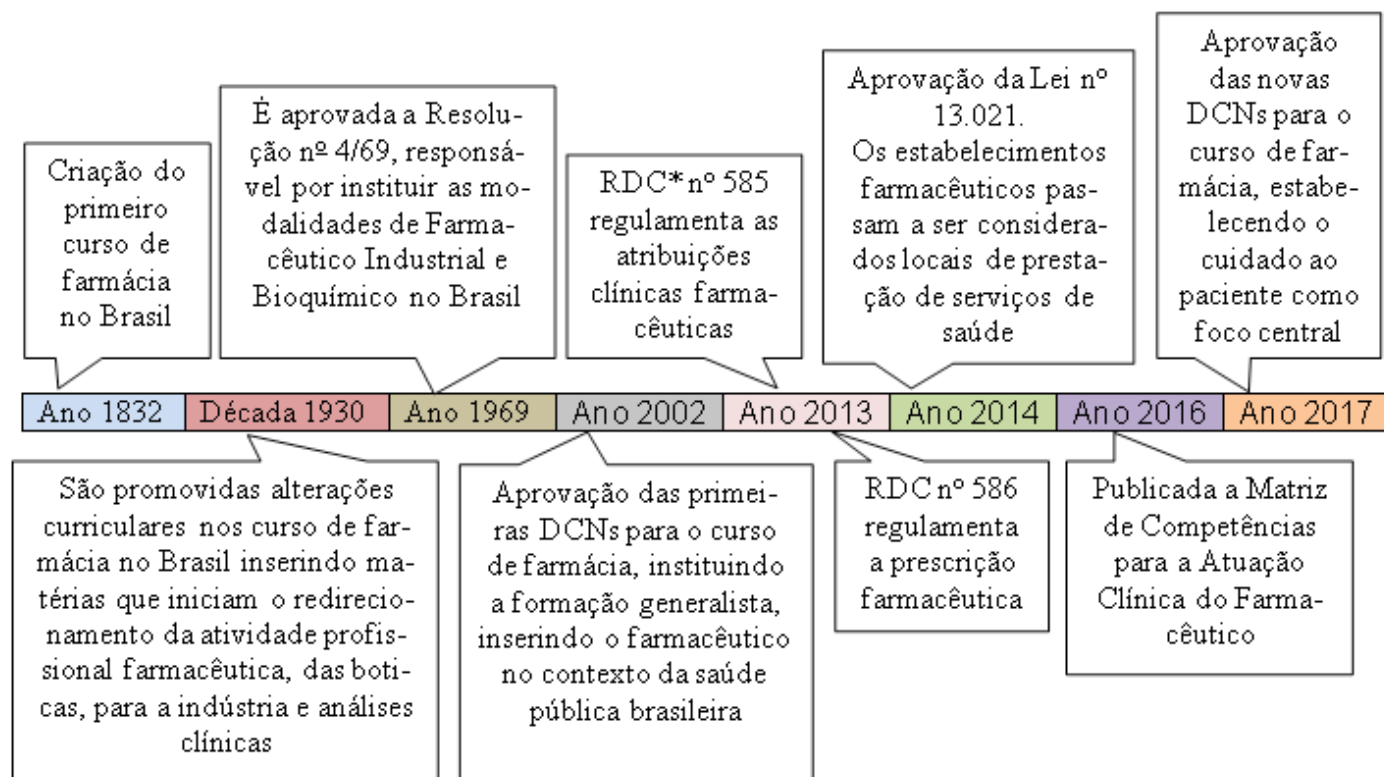
Devido à sua importância no contexto da saúde, o Conselho Nacional de Saúde (CNS) aprovou, por meio da Resolução nº 338/2004, a Política Nacional de Assistência Farmacêutica (PNAF). A PNAF é importante, pois reforça a idéia de que faz parte do cuidado, e extrapola a visão reducionista sobre o medicamento – embora entendendo o me-

dicamento como insumo essencial, trazendo o farmacêutico para mais próximo do indivíduo e da comunidade.¹⁷

Em relação à força de trabalho necessária para atuação nesse novo modelo assistencial, a Lei nº 8.080 de 1990, responsável por dispor sobre a organização e o funcionamento dos serviços de saúde no Brasil, estabelece no campo de atuação do SUS, a responsabilidade pelo ordenamento da formação de recursos humanos na área da saúde.¹⁶

Apesar da necessidade de um profissional qualificado para integrar esse novo sistema de saúde, a formação na área, em sua grande maioria, incluindo a graduação em Farmácia, apresentou-se de maneira desarticulada dos serviços de saúde.⁴ Esse cenário perdurou durante a década de 1990, reproduzindo ainda, o estabelecido nos currículos mínimos instituídos antes da criação do SUS e que ainda se encontravam em vigor.⁵

O distanciamento existente entre o ensino na saúde, de modo geral, e o ensino farmacêutico, em particular, e o SUS levaram ao desenvolvimento de ações que envolvessem a academia e os serviços de saúde para discussão sobre a necessidade de reorientação da formação na área da saúde. Deste modo, em meados da década de 1990 e início dos anos 2000, várias ações foram desencadeadas em relação ao ensino na área da saúde. Na figura 2 são apresentados os principais fatos históricos relacionados ao ensino e a atividade clínica provida por farmacêuticos, no período compreendido entre o surgimento do curso de farmácia no Brasil em 1832 até a aprovação das Diretrizes Curriculares Nacionais (DCNs) farmacêuticas de 2017.^{1,26}



*RDC – Resolução da Diretoria Colegiada.

Figura 2 - A evolução institucional do ensino e da atividade clínica exercida pelo farmacêutico no Brasil

Fonte: Elaborado pelos autores.

As DCNs surgiram com aprovação da Lei de Diretrizes e Bases da Educação (LDB) em 1996, responsável por instituir a substituição dos currículos mínimos vigentes até então, e que conduziam a uma formação farmacêutica fragmentada, reducionista, desatualizada e descontextualizada da realidade política, econômica e social brasileira.^{19, 20} Buscando a adequação à LDB aprovada em 1996, após discussões envolvendo o meio acadêmico e a sociedade em geral, em 2002 foram publicadas as primeiras DCNs para os cursos de graduação em Farmácia – Resolução CNE/CES nº 02/2002.¹⁸ Com caráter inovador, este documento redireciona o ensino farmacêutico ao estabelecer entre os seus princípios, uma “formação generalista, humanista, crítica e reflexiva, capaz de capacitar o profissional para atuar em todos os níveis de atenção à saúde”, indicando o SUS como um importante cenário de aprendizagem.¹⁸

A implantação das DCNs aprovadas em 2002 foi realizada de forma lenta, com a adesão das instituições de ensino superior em momentos diferentes.²¹ Apesar dos avanços incorporados nas DCNs, foram também registradas críticas. Uma delas relacionada aos diferentes currículos e bases teóricas resultantes nos cursos de farmácia no Brasil, evidenciada pela variedade de denominações das disciplinas ofertadas, dificultando, inclusive, a análise dos currículos nos processos de transferência de estudantes de uma instituição para outra.^{20, 21} Além da dificuldade administrativa, a variação dos currículos não deixava clara a formação do farmacêutico na área clínica.²¹ Essa questão tem especial importância na prática profissional pois, apesar de configurar-se como uma atividade inerente à prática farmacêutica, a formação na área clínica é ainda incipiente.

Voltando-se aos serviços, no ano de 2013 são aprovados dois importantes regulamentos. Um deles relacionado às atribuições clínicas dos farmacêuticos – Resolução CFF nº 585 de 29/08/2013, evidenciando o posicionamento favorável da categoria farmacêutica à atuação deste profissional nos cuidados diretos ao paciente, por meio de um conjunto de ações atribuídas aos Farmacêuticos Clínicos.²² No mesmo ano, é publicada a Resolução CFF nº 586 de 29/08/2013, que representou um grande avanço para os serviços clínicos providos por farmacêuticos ao

regulamentar a participação do farmacêutico no processo de escolha e manejo da utilização de medicamentos, com a regulamentação da prescrição farmacêutica.²³

Buscando também a reorientação dos estabelecimentos farmacêuticos, em 2014 foi aprovada a Lei nº 13.021 de 08 de agosto 2014, que dispõe sobre o exercício e fiscalização das atividades farmacêuticas, transformando a forte representação social das farmácias e drogarias como um local de comércio de medicamentos e outros produtos, para um local de prestação de serviços focados na assistência à saúde da população.²⁴

Para fazer frente à defasagem entre a formação e a regulamentação das atribuições clínicas do farmacêutico, no âmbito do ensino, foram desenvolvidas ações institucionais voltadas à formação clínica deste profissional, merecendo destaque a publicação da Matriz de Competências para a Atuação Clínica do Farmacêutico em 2016, e a inclusão tácita da formação na área, nas DCNs para os cursos de farmácia, aprovadas em outubro de 2017.^{25, 26}

A elaboração da Matriz de Competências para a Atuação Clínica do Farmacêutico ocorreu por meio de um amplo debate envolvendo dois ciclos de fóruns estaduais, realizados em todas as unidades federativas, o I Encontro Nacional de Educadores em Farmácia Clínica (I ENEFC), o Congresso Brasileiro de Educação Farmacêutica (COBEF) em 2015, além de dois fóruns nacionais de educação farmacêutica.²⁵ Participaram desse processo de elaboração membros do: CFF, CRFs, Associação Brasileira de Educação Farmacêutica (ABEF), educadores e graduandos dos cursos de farmácia, sociedade científica e associações profissionais.²⁵

Um dos principais instrumentos norteadores da formação na área clínica, a Matriz de Competências para a Atuação Clínica do Farmacêutico possui três eixos centrais, definidos como: cuidado à família e à comunidade; cuidado ao paciente; organização e gestão de serviços/desenvolvimento profissional e pessoal para o cuidado à saúde, que direcionam a formação clínica dos farmacêuticos.²⁵ Em concordância com as DCNs de 2017, a matriz também propõe o ensino baseado em

competências^{1****} e a utilização de metodologias ativas de ensino-aprendizagem, adequadas às diferentes etapas do processo educacional, deixando clara a preocupação quanto à adequação dos cursos de graduação em farmácia no âmbito nacional, frente às perspectivas profissionais resultantes das legislações recém aprovadas.^{25,26}

A proposta oficial das DCNs foi entregue pelo CFF e ABEF ao Conselho Nacional de Educação (CNE) em 2016 e tinha como diferencial, a proposta da formação estruturada em 3 eixos: o Cuidado em Saúde, Tecnologia e Inovação em Saúde e Gestão em Saúde. Mais uma vez, apesar dos avanços introduzidos nas DCNs, particularmente no que se refere à atuação clínica do farmacêutico, a indicação de percentual mínimo de atividades práticas, a carga horária de 5.000 horas e a oferta do curso somente na modalidade presencial, não foram contempladas no documento de referência submetido à consulta pública.^{27,28}

Em resposta a esta negativa, o CFF e a ABEF elaboraram um documento em conjunto, no qual reafirmaram os seus posicionamentos quanto à carga horária mínima de 5.000 horas, obrigatoriamente na modalidade presencial para os cursos de graduação em farmácia.²⁸ As entidades destacaram em seu posicionamento, a preocupação com a qualidade do processo de formação e do profissional formado, considerando a necessidade de integração entre as diferentes áreas dos conhecimentos farmacêuticos, a aquisição de competências capazes de integrar ensino-serviço-comunidade, e principalmente, com atividades práticas que possibilitem a aquisição de competências não apenas técnicas, mas também éticas e relacionais.²⁸

Apesar da manifestação expressa do CFF e ABEF, o documento final aprovado e publicado pelo CNE não a reconsiderou, e o documento foi publicado sem os requisitos inicialmente solicitados pela categoria farmacêutica.²⁹

Sob a perspectiva da formação clínica, as DCNs aprovadas instituem no âmbito educacional ações responsáveis por reafirmar o papel

1 **** As competências foram definidas nesta matriz como “capacidades cognitivas (conhecer e conhecer como fazer), atitudinais (demonstrar como fazer e fazer propriamente dito em ambientes reais) e psicomotoras mobilizadas, de modo integrado para a realização de ações profissionais”.²⁵

do profissional farmacêutico no cuidado em saúde, estabelecendo que 50% da carga horária do curso seja destinada a esse eixo de formação.²⁶ Ademais, a inserção de conteúdos como semiologia, anamnese, serviços clínico-farmacêuticos, farmácia clínica, cuidados farmacêuticos e segurança do paciente, somadas às atividades teóricas, práticas, estágios curriculares obrigatórios e atividades complementares, passam a articular a formação acadêmica à atuação profissional farmacêutica.²⁶

CONCLUSÃO

Verifica-se ao longo do tempo, que a profissão farmacêutica foi trilhando diferentes caminhos, e com isso, também direcionando de diferentes formas, o processo de formação profissional. Na área clínica, embora tardiamente em relação a países como Estados Unidos, o processo de formação do farmacêutico também tem evoluído. A valorização da área de Assistência Farmacêutica nos serviços de saúde, o crescimento da inserção de farmacêuticos no SUS e a publicação de regulamentos específicos pelo CFF foram alguns dos marcos que conduziram à revisão das DCNs, e ao destaque do cuidado em saúde na formação e, consequentemente, da área clínica.³⁰ A evolução das diretrizes responsáveis por regulamentar o ensino e a atividade profissional farmacêutica voltada para o cuidado, representam os esforços da categoria farmacêutica na busca pelo estabelecimento efetivo dos serviços clínicos providos por farmacêuticos no Brasil. Uma postura ativa dos farmacêuticos, voltada a aquisição de competências clínicas, será fundamental para o seu reconhecimento como profissional prestador de serviços de saúde.

BIBLIOGRAFIA

3 ABREU, I.R. Reflexões sobre o ensino superior na formação do estado brasileiro. In: Seminário sobre a Economia Mineira, XIII. 2008; Montes Claros, **Anais...** Montes Claros: 2008. Disponível em: <<https://core.ac.uk/download/pdf/6519742.pdf>>. Acesso em: 3 maio 2018.

2. ALMEIDA, R.B.; MENDES, D.H.C.; DALPIZZOL, P.A. Ensino farmacêutico no Brasil na perspectiva de uma formação clínica. **Rev Ciências Farm Básica e Apl** [Internet]. 2014;35(3):347–54. Disponível em: <http://servbib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/Cien_Farm/article/view/2864>. Acesso em: 9 maio 2018.
20. ARAUJO, F.Q. PRADO, E.M. Análise das Diretrizes Curriculares Nacionais do Curso de Graduação em Farmácia. **Rev Contemp Educ** [Internet]. 2011; 3(5): 96–108. Disponível em: <<https://revistas.ufrj.br/index.php/rce/article/view/1544/1393>>. Acesso em: 11 maio 2018.
14. BEARD, T.C.; REDMOND, S. Declaration of Alma-Ata. **Lancet**. 1979; 313(8109): 217–8. Available from: <www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/.../E93944.pdf%0A%0A>. Acesso em: 21 maio 2018.
7. BRASIL. Lei n. 5.991, de 17 de dezembro de 1973. Dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, e das outras providências [Internet]. **Diário Oficial da União**, Brasília (DF). 1973; 53(9): 1689–99. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/sngpc_visa/legis/lei_5991.pdf?id=166148>. Acesso em: 20 maio 2018.
13. BRASIL. Conselho Federal de Farmácia. **Documentário a Origem da Farmácia Clínica Brasileira**. Disponível em: <<https://www.youtube.com/watch?v=E0cvGVu7i8I>>. Acesso em: 29 jul. 2018.
15. BRASIL. MDS. 8ª Conferência Nacional de Saúde. **Relatório Final** [Internet]. 1986. p. 29. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/biblioteca/relatorios/relatorio_8.pdf>. Acesso em: 17 maio 2018.
16. BRASIL. Lei n. 8.080, de 19 de setembro de 1990. Lei Orgânica da Saúde [Internet]. **Diário Oficial da União**, Brasília (DF); 1990 p. Seção 1, p. 18055–9. Disponível em: <<http://www2.camara.leg.br/legin/fed/lei/1990/lei-8080-19-setembro-1990-365093-norma-atualizada-pl.pdf>>. Acesso em: 20 maio 2018.
18. BRASIL. Ministério da Educação. Resolução CNE/CES n. 2, de 19 de fevereiro de 2002. Institui Diretrizes Curriculares Nacionais do Curso de Graduação em Farmácia. [Internet]. **Diário Oficial da União**, Brasília (DF); 2002. p. 1–5. Disponível em: <http://www.cff.org.br/userfiles/file/educacao_farmaceutica/Comissao_Ensino/Legislacao_MEC/ResolucaoCNE-CESn02_2002.pdf>. Acesso em: 6 maio 2018.
19. BRASIL. Ministério da Educação. CNE/CES. Lei n. 9.394 de 20 de dezembro de 1996. [Internet]. **Diário Oficial da União**, Brasília (DF); 1996. p. 1–9. Disponível em: <http://portal.mec.gov.br/seesp/arquivos/pdf/lei9394_ldbn1.pdf>. Acesso em: 20 maio 2018.
22. BRASIL. Conselho Federal de Farmácia. Resolução n. 585 de 29 de agosto de 2013. **Diário Oficial da União**, Brasília (DF); 2013. p. 1–11. Disponível em: <www.cff.org.br/userfiles/file/resolucoes/585.pdf>. Acesso em: 20 maio 2018.
23. BRASIL. Conselho Federal de Farmácia. Resolução n. 586, de 29 de agosto de 2013 [Internet]. **Diário Oficial da União**, Brasília (DF); 2013. p. 1–12. Disponível em: <http://www.cff.org.br/userfiles/file/noticias/Resolucao586_13.pdf>. Acesso em: 15 maio 2018.
24. BRASIL. Lei n. 13.021, de 8 de agosto de 2014: Dispõe sobre o exercício e a fiscalização das atividades farmacêuticas. [Internet]. **Diário Oficial da União**, Brasília (DF); 2014. 4–7. Disponível em: <<http://www.cff.org.br/pagina.php?id=714>>. Acesso em: 17 maio 2018.
25. BRASIL. Conselho Federal de Farmácia. Competências para a atuação clínica do farmacêutico: relatório do I Encontro Nacional de Educadores em Farmácia Clínica e Matriz de

Competências para a Atuação Clínica [Internet]. **Diário Oficial da União**, Brasília (DF); 2017. 17 p. Disponível em: <http://www.cff.org.br/userfiles/file/Relatorio_Enefar06jun2017_bx.pdf>. Acesso em: 18 maio 2018.

26. BRASIL. Ministério da Educação. CNE/CES. Resolução CNE/CES n. 6, de 19 de outubro de 2017. Institui Diretrizes Curriculares Nacionais do Curso de Graduação em Farmácia [Internet]. **Diário Oficial da União**, Brasília (DF); 2017. p. 1–10. Disponível em: <http://portal.mec.gov.br/index.php?option=com_docman&view=download&alias=74371-rces006-17-pdf&category_slug=outubro-2017-pdf&Itemid=30192>. Acesso em: 1o jun. 2018.

27. BRASIL. Ministério da Educação. CNE/CES. Parace CNE/CES n. 248 de 2017 [Internet]. **Diário Oficial da União**, Brasília (DF); 2017. p. 1–28. Disponível em: <http://portal.mec.gov.br/index.php?option=com_docman&view=download&alias=70251-pces248-17-pdf&category_slug=agosto-2017-pdf&Itemid=30192>. Acesso em: 27 maio 2018.

28. BRASIL. Associação Brasileira de Educação Farmacêutica e Conselho Federal de Farmácia. DCNs_Posicao_ABEF_CFF [Internet]. **Diário Oficial da União**, Brasília (DF); Mar 29; p. 2. Disponível em: <http://abeffarmacia.com.br/wp-content/uploads/2017/03/DCNs_Posicao_ABEF_CFF.pdf>. Acesso em: 24 maio 2018.

29. BRASIL. Conselho Federal de Farmácia. CNE aprova novas DCNs do Curso de Graduação em Farmácia [Internet]. **Diário Oficial da União**, Brasília (DF); 2017 Jun 07. Disponível em: <<http://www.cff.org.br/noticia.php?id=4495>>. Acesso em: 18 maio 2018.

30. CARVALHO, M.N.; DALLA COSTA, E.M.O.; SAKAI, M.H.; RORIGUES GIL, C. R.; LEITE, S.N. Expansão e diversificação da força de trabalho de nível superior nas Unidades Básicas de Saúde no Brasil, 2008 – 2013 [Internet]. **Rev. Saúde em Debate**, v. 40, num. 109, abr./jun., 2016. p. 154–162. Centro Brasileiro de Estudos de Saúde Rio de Janeiro, Brasil. Disponível em: <<http://www.redalyc.org/pdf/4063/406346422013.pdf>>. Acesso em: 30 jul. 2018.

17. DALLA COSTA, E.M.O.; CARVALHO, M.N. A Assistência Farmacêutica no Brasil. In: ANDRADE, S.M. et al. **Bases da Saúde Coletiva**. 2. ed. rev. ampl. Londrina: EDUEL, 2007. p. 297–328.

5. ESTEFAN, I.J.S. O ensino de Farmácia. **Cad Saúde Pública** [Internet]. 1986; 2(4): 511–32. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102311X1986000400011&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 15 maio 2018.

9. FRANKLIN, B.D.; FOPPE VAN MIL, J.W. Defining clinical pharmacy and pharmaceutical care. **Pharm World Sci**. 2005; 27(3): 137.

4. HADDAD, A.E.; PIERANTONI, C.R.; RISTOFF, D.; XAVIER, I.M.; GIOLO, J.; SILVA, L.B. **A trajetória dos cursos de graduação na saúde, 1991–2004**. 2006. 533p. Disponível em: <<http://portal.inep.gov.br/documents/186968/484184/A+trajetoria+dos+cursos+de+graduacao+na+saude+1991-2004Texto+de+Referencia/e5e9914c-8962-48f3-b688-9a3fc4ae7157?version=1.2>>. Acesso em: 5 maio 2018.

10. HEPLER, C.D.; STRAND, L.M. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. **American journal of hospital pharmacy**. v. 47, 1990, p. 533–43. Available from: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2316538>>. Acesso em: 15 maio 2018.

11. MIKEAL, R.L.; BROWN, T.R.; LAZARUS, H.L.; VINSON, M.C. Quality of pharmaceutical care in hospitals. **Am J Hosp Pharm** [Internet]. 1975; 32(6): 567–74. Available from: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1155467>>. Acesso em: 9 maio 2018.

21. ONTEGUTI, B.R.; DIEHL, E.E. O Ensino De Farmácia No Sul Do Brasil: Preparando Farmacêuticos Para O Sistema Único De Saúde? **Trab Educ e Saúde** [Internet]. 2016; 77–95. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1981-77462016000100077&lang=pt>. Acesso em: 10 maio 2018.
8. PEREIRA, L.R.L.; FREITAS, O. A evolução da Atenção Farmacêutica e a perspectiva para o Brasil. **Rev Bras Ciências Farm** [Internet]. 2008; 44(4): 601–12. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S151693322008000400006&lng=pt&nr-m=iso&tlng=pt>. 7 maio 2018.
1. SATURNINO, L.T.M.; PERINI, E.; LUZ, Z.P.; MODENA, C.M. Farmacêutico: um profissional em busca de sua identidade. **Rev Bras Farm** [Internet]. 2012;93(1):10–6. Disponível em: <<https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/7860>>. Acesso em: 5 maio 2018.
12. UNIVERSIDAD DE GRANADA. Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica. Seguimiento farmacoterapéutico: Método Dáder (3ª revisión: 2005). **Pharmacy Pract** (Granada) [Internet]. 2006 Mar; 4(1): 44–53. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1885-642X2006000100008&lng=es>. Acesso em: 31 jul. 2018.
6. ZUBIOLI, A. O exercício da profissão farmacêutica. In: *Ética Farmacêutica*. São Paulo: Sobravime, 2004. p. 51–61.

DESAFIOS, POSSIBILIDADES E LIMITAÇÕES DO ENSINO POR COMPETÊNCIAS NA ÁREA DA SAÚDE

Aline de Sousa Brito¹; Cleiton Bueno da Silva¹; Telma Alves Garcia¹; Dayani Galato²; Flávio Marques Lopes^{1*}

¹*Universidade Federal de Goiás (UFG), Faculdade de Farmácia, Laboratório de Pesquisa em Ensino e Serviços de Saúde – LaPESS*

²*Universidade de Brasília (UNB), Faculdade de Farmácia – Ceilândia*

**Autor para correspondência: Laboratório de Pesquisa em Ensino e Serviços de Saúde, Faculdade de Farmácia – Universidade Federal de Goiás, Rua 240 esq com 5ª avenida, Goiânia, Goiás, Brasil. 74.605-220. E-mail: flaviomarques.ufg@gmail.com*

RESUMO

Introdução: A educação brasileira passa por mudanças e estruturação, na exigência de formar profissionais por meio do ensino por competências. Com proposta de capacitação do estudante para desenvolver características importantes na atuação da rotina de trabalho, reunindo os conhecimentos adquiridos na vida pessoal e acadêmica, além de habilidades e atitudes necessárias no cotidiano profissional, somada a valores e reflexões. Contudo muitos são os questionamentos frente ao ensino por competências e a forma como está sendo introduzido nas várias etapas da educação brasileira. Surge ainda a necessidade de formar e/ou capacitar docentes engajados nas novas formas de ensino e avaliação. **Objetivo:** O objetivo deste capítulo foi promover uma reflexão dos diferentes conceitos que envolvem as competências, as potencialidades e limitações do ensino por competências e desafios do docente neste novo processo de ensino/aprendizagem e avaliação. **Métodos:** Para esta reflexão foi realizada uma revisão da literatura em bases de dados como Scielo, Lilacs e Pubmed, bem como, no banco de teses e dissertações da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de nível Superior (Capes). **Resultado e Discussão:** Existem diversos conceitos de competências

identificando seu caráter multiforme e polissêmico no ambiente educacional. Alguns pontos são levantados como limitantes para o ensino por competências como as dificuldades de imersão do aluno neste contexto, formação de profissionais com interesses e necessidades particulares. Contudo este método tem gerado um processo de envolvimento na mobilização de recursos e experiências, além de fornecer intuição para o enfrentamento das adversidades rotineiras. Diante disto ainda são observados os desafios enfrentados pelos docentes, que são responsáveis pelo desempenho da educação e as competências a serem desenvolvidas pelos estudantes. Conclusão: O ensino baseado em competências tem se tornado uma realidade no Brasil, que está ou ainda será vivenciada em todos os níveis da educação brasileira. A grande preocupação é realmente o processo de transição e adaptação de todos os atores envolvidos, professores e estudantes, bem como as instituições educacionais que necessitam oferecer subsídios para que o sistema funcione.

Palavras-chave: Competências. Docentes. Ensino.

INTRODUÇÃO

O Ensino por competências é um modelo consolidado e utilizado na educação de países desenvolvidos e apresenta-se na educação brasileira como um processo de ensino-aprendizagem inovador e com crescimento exponencial. Este tipo de educação tem destaque na década de 60, nos Estados Unidos, quando foi debatido sobre o distanciamento que existia entre a formação do acadêmico e a realidade encontrada no mercado de trabalho e na vivência profissional. A partir disso, na década de 70 surge o movimento “Ensino baseado em Competências”, que inicialmente foi aplicado com destaque nos cursos de medicina, com propostas arrojadas de ensino-aprendizagem e avaliação, que transformaram a educação destes profissionais. No Brasil, a incorporação deste conceito ocorre principalmente a partir da década de 90, com publicação da Lei de Diretrizes e Bases (LDB) citando as competências como fundamentais na evolução de todos os níveis educacionais ¹⁻³.

A área da saúde, seguindo tendências internacionais, apresenta avanços importantes com a publicação das diretrizes curriculares para 14 cursos de graduação desta área. O impacto frente à incorporação das

noções de competências é observado por meio da mudança da organização curricular e dos projetos pedagógicos dos cursos de graduação de diversas instituições. Essas diretrizes contemplam de forma mais clara e efetiva o desenvolvimento de habilidades e competências para os egressos entre os anos de 2001 e 2004 4–7.

As alterações nos cursos da área da saúde continuaram, principalmente com as publicações das diretrizes em 2014 e 2017 para os cursos de Medicina e de Farmácia, respectivamente, que reafirmam ainda mais esse modelo baseado em competências. No caso do curso de Farmácia, esclarece que o farmacêutico é um profissional da saúde, define como formação central o cuidado em saúde, com enfoque para a farmácia clínica, apresentando de forma mais clara as competências a serem alcançadas pelo acadêmico do curso, dividindo o mesmo em três eixos e não em áreas técnicas como na diretriz anterior ⁸.

As mudanças educacionais, não estão restritas somente ao ensino superior, todos os níveis da educação brasileira passaram ou estão passando por reformulações que destacam as competências como o modelo a ser seguido, enfatizando, ainda, a necessidade de alterações na forma de ensinar, aprender e avaliar. Fazendo com que ocorra por parte das instituições educacionais de ensino fundamental, médio e superior uma corrida nas alterações de projetos pedagógicos, propostas metodológicas e, sobretudo na formação de docentes que estão ou vão atuar nesse novo panorama. Um bom exemplo é o formato do Exame Nacional do Ensino Médio (ENEM) e as propostas que acompanharam essa transformação ^{7,9}.

Os principais fatores que incentivaram a inserção do Brasil nas discussões educacionais foram a globalização, a internacionalização das sociedades e o despertar para temas sociais variados. Além disso, nas décadas de 80 e 90, o Brasil apresentava uma disposição política para assumir compromissos internacionais que reduzissem as desigualdades e proporcionassem condições de desenvolvimento educacional e social, aumentando sua credibilidade com países e instituições de cooperação como a Organização das Nações Unidas (ONU). Depois, o “Manifesto de Angra” de 1998 e o documento “Subsídio para a Reforma da Educação Superior” de 2004, também embasam esse importante mo-

mento político da educação brasileira, com a implantação de conceitos de interdisciplinaridade e a indicação da reforma do ensino superior e da defesa da autonomia das Universidades públicas ^{7,9,10}.

A noção de competências alcançou diversos cenários e contextos, participando de reformas na educação, psicologia, administração e economia e principalmente no trabalho. Existem inúmeras pesquisas sobre os conceitos, aplicação, aceitação e ainda efetividade desse novo modelo, que têm as discussões ampliadas sobre a forma de aprendizagem, gestão do conhecimento, diferenciais do egresso e principalmente da noção do que seriam as competências essenciais na sua formação. Além disso, há uma preocupação com a avaliação, já que construir competências tende a ser um processo lento, aberto e enriquecido, agregando uma temporalidade ao seu desenvolvimento, com perspectiva de mobilizações, transformações e atualizações ^{11,12}.

Nesse sentido, busca-se por meio deste capítulo promover uma discussão sobre conceitos, as potencialidades e limitações do ensino, aprendizagem e avaliação por competências e desafios do docente neste contexto. Permitindo reflexões sobre as vantagens e grandes dificuldades desse modelo, que em algumas situações está sendo tratado como modismo pelas escolas e docentes, sem atentar para as profundas adaptações, transformações e inovações que estão sendo estabelecidas.

MÉTODOS

A revisão apresentada neste capítulo foi construída a partir de etapas sendo elas: seleção dos tópicos relevantes, esboço das sessões, seleção de artigos, escrita das sessões e organização do esquema gráfico. Para a seleção dos trabalhos que compoem este texto foi realizada uma revisão da literatura construída a partir da seguinte pergunta problema “Quais as potencialidades, limitações e desafios do ensino por competências?” E com a definição dos descritores “competência; ensino; docência” nos idiomas português e inglês, adotando como operador booleano o AND; posteriormente realizou-se a busca nas bases de dados e a seleção dos trabalhos para análise, bem como a divisão que teria o capítulo de acordo com os assuntos de interesse.

Foi realizada uma busca na literatura nacional e internacional visando identificar autores e conceitos sobre o tema abordado, entre o período de março à julho de 2018, analisando trabalhos publicados entre o período 1996 e 2017. O levantamento das referências teve o objetivo de reunir e sintetizar as evidências disponíveis¹³. Utilizou-se as seguintes bases de dados: Base de dados da Literatura Latino Americana em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Base de dados da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos (PUBMED), todas consultadas por meio de endereço eletrônico. Ainda foram pesquisadas dissertações de mestrado, teses de doutorado e livros. Foram incluídos documentos originais publicados na íntegra, conforme detalhado na Figura 1.

Os assuntos selecionados para este capítulo foram: o histórico e a definição de competências; as potencialidades e limitações do ensino por competências e; os desafios para os docentes.

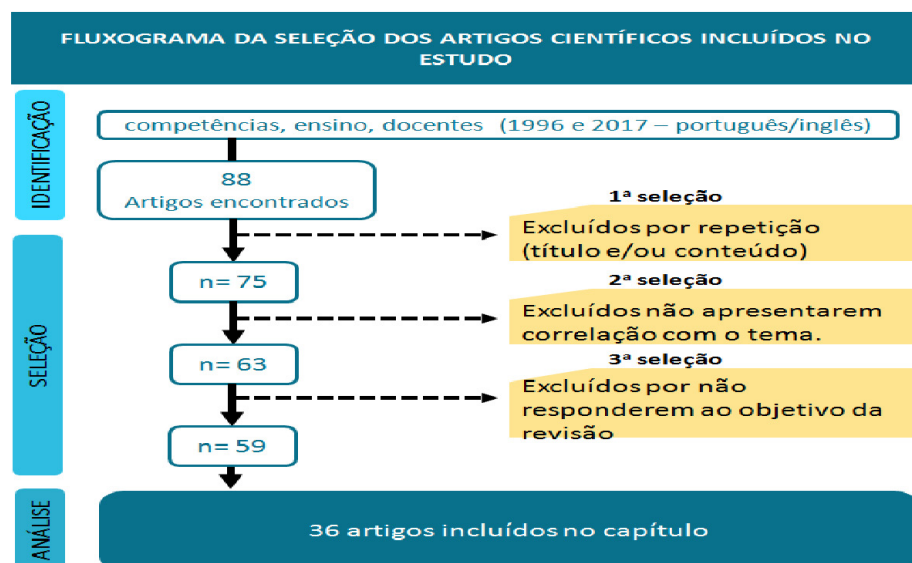


Figura 1. Fluxo detalhado da seleção dos artigos incluídos no capítulo

Fonte: Próprios autores

RESULTADOS E DISCUSSÃO

COMPETÊNCIAS

O termo competências possui diferentes origens, nos Estados Unidos foi construído fundamentado na psicologia comportamental e na influência em suas ações e atitudes, no Reino Unido busca o que é necessário saber e fazer para desempenhar uma prática de qualidade, orientando um padrão de formação e avaliação de determinado profissional. Na França são características que situam o trabalhador, uma descrição de ordem e na Austrália o conceito reúne a combinação de conhecimento, atitudes, valores e habilidades ¹⁴.

Apesar de já ser um padrão bem consolidado na Europa e América do Norte, a ideia de um currículo baseado em competências chega mais tarde na América Latina. Por volta da década de 80 e 90 ganha destaque no Brasil, com o início de um processo de reformulação do sistema público de saúde, com a criação do Sistema Único de Saúde (SUS) tornando-se um marco transformador. E a partir disso, o ensino em saúde também precisou adaptar-se para conseguir atender as demandas de profissionais que iriam atuar neste sistema contemporâneo e promissor. Em 1996, foi aprovada a Lei de Diretrizes e Bases, trazendo propostas referentes a um currículo voltado para o desenvolvimento de competências de formação geral ¹⁵⁻¹⁸.

A partir da LDB muitos outros documentos brasileiros passaram a mencionar as competências no âmbito educacional, o que mostra a real importância desse momento para o ensino, com a preocupação de torná-lo mais próximo da prática vivenciada nos campo de trabalho. Entre estes documentos podem-se destacar os Parâmetros Curriculares Nacionais (PCNs) de 1997, os Parâmetros Nacionais do Ensino Médio (PCMEM) de 2000, Exame Nacional do Ensino Médio (ENEM) (1998) e também o Exame Nacional de Desempenho dos Estudantes (ENADE) de 2004 que integra o Sistema Nacional de Avaliação da Educação Superior (SINAES) e o Sistema de Avaliação da Educação Básica (SAEB) de 2008 9,19,20.

Fundamentado em muitos estudos observa-se que apesar de ser um sinal da mudança do processo de ensino-aprendizagem e de avaliação, várias abordagens teóricas são aceitas para determinar as competências, entretanto não apresentam consenso ou uniformidade. Isso porque esse termo pode ser utilizado sob diferentes perspectivas, como aquelas relacionadas com a educação e com o meio profissional, mostrando seu caráter multiforme e polissêmico, justificando a numerosidade dos seus significados. De acordo com o dicionário da língua portuguesa, competência é a capacidade de fazer alguma coisa; aptidão; conjunto de habilidades, saberes, conhecimentos ^{4,21,22}.

Segundo Perrenoud (1999) as competências estão intimamente ligadas à capacidade do indivíduo de atuar de forma correta e eficaz em determinados tipos de situações profissionais, utilizando recursos cognitivos, apoiado em conhecimentos, desde que estes não sejam limitantes. O autor ainda aprofunda mais ao dizer que estas devem ser construídas e adquiridas por meio da aprendizagem e não são indicadores de desempenho. Contudo este é um conceito que admitiu inúmeras críticas, possivelmente porque foi criado para a vida profissional, associado às exigências do mercado e sofreu adaptações para o campo educacional. E mesmo assim ainda é seguido pelos teóricos que são favoráveis às noções de competências e sua aplicação nas práticas educacionais, como aptidão do indivíduo ao executar atividades propostas de forma exitosa ^{19,23,24}.

Bonotto (2014) destaca a opinião de alguns autores, citando, por exemplo, que competências é a disposição de utilizar recursos para solucionar de forma inovadora e crítica determinados problemas. Na mesma linha Witter (2010) cita que Zabala e Arnau após estudarem inúmeros autores chegaram à conclusão que são ferramentas para solucionar questões do cotidiano de forma eficaz, com rapidez e criatividade. Correlacionam ainda com habilidades e atitudes, mostrando o envolvimento de conhecimentos com uma atuação assertiva ^{19,25}.

As escolas médicas brasileiras adotam principalmente o conceito de que competências é a “capacidade de desenvolver atributos (cognitivos, psicomotores) e de articular e mobilizar conhecimento para decidir sobre determinadas práticas profissionais”. Refere-se às características individuais, qualidades relacionadas a um comportamento superior e efetivo, aos requisitos que o indivíduo precisa ter ou saber para executar uma função ^{4,26}.

Deve se compreender que competências não é apenas execução de técnicas, um simples “saber fazer”, excluindo os conhecimentos pré-existentes e a criatividade do indivíduo. Seu entendimento deve partir de um conjunto de sentimentos, habilidades, valores, raciocínio, além de conhecimentos e atitudes, dessa forma torna-se necessário ter conhecimento e saber o que fazer com ele. Ainda é possível destacar outras competências que podem ser acrescentadas ao profissional da atualidade, como a capacidade de desenvolver trabalhos em equipe, conhecer as inovações tecnológicas, os modelos de gestão e empreendedorismo e ainda a realidade regional e nacional da população atendida por esses profissionais ²⁵⁻²⁹.

Assim é importante alcançar conhecimentos, possuir habilidades e ter atitudes profissionais compatíveis para realizar determinadas ações e assim construir as competências essenciais. O que acontece em muitos casos é que conceitos de habilidades e atitudes se confundem e permeiam o conceito de competências a ponto de tornarem-se indissociáveis. Existe então, a importância de distinguir os conceitos de conhecimentos e competências que são processos que se articulam, mas não se confundem e também se misturam com atitudes e habilidades ^{30,31}. Os conhecimentos são na verdade o conjunto de informações acumuladas ao longo da vida do indivíduo e competências o conjunto de recursos transformados em ações. As diferenças conceituais desses termos estão no Quadro 1.

Competências	Habilidades	Atitudes
<p>“Capacidade de agir em um determinado tipo de situação, apoiada em conhecimentos, mas sem limitar-se a eles” ²³;</p> <p>“Padrão de realização já consolidado” ⁹.</p>	<p>“Facilidade, uma aptidão, uma vocação para realização de algo” ⁹;</p> <p>“Experiência e prática do saber, aplicação do conhecimento” ³⁰;</p> <p>“Está relacionada ao Saber como fazer algo ou à capacidade de aplicar e Fazer uso produtivo do conhecimento adquirido” ³¹.</p>	<p>“Comportamentos apresentados diante de situações do cotidiano e das tarefas” ³⁰;</p> <p>“Ter ações compatíveis para atingir os objetivos, aplicando os conhecimentos e habilidades” ³²;</p> <p>“Aspectos sociais e afetivos relacionados ao trabalho” ³¹.</p>

Quadro 1. Diferentes conceitos de competências, habilidades e atitudes

Fonte: Próprios autores

POTENCIALIDADES E LIMITAÇÕES DA EDUCAÇÃO POR COMPETÊNCIA

O ensino baseado em competências tem a proposta de capacitar o estudante a desenvolver a comunicação, técnica, raciocínio, emoções, valores, reflexões, habilidades e atitudes para lidar com problemas do cotidiano, de forma crítica e prática, mobilizando os conhecimentos adquiridos na sua vida pessoal e acadêmica. E oferece aos alunos a oportunidade de implementar, projetar e otimizar seus desempenhos, focando no que deverá realizar, buscando as características profissionais desejáveis, diferente da educação tradicional que preocupa-se exclusivamente com os objetivos da aprendizagem, conteúdos e o saber ^{22,26,33}.

A educação tradicional ainda apresenta uma tendência a observar com “o que” é “de que forma” os estudantes estão sendo ensinados e não sobre a aplicação do seu aprendizado na resolução de problemas, execução de procedimentos, tomadas de decisões ou comunicação. Muitas vezes mostra-se ancorada em legados históricos, ensinando tradições, prioridades e valores de profissões, definidos pelo desejo de ensinar do docente ou pelo o que a instituição estima ser importante. Já a proposta de ensino por competências enfatiza os resultados, contrapondo-se a essas políticas e julga a eficácia dos programas educacionais que vinham sendo utilizados, mostra a importância do alcance da competência desejável, e não a forma como será alcançada, que avalia também as necessidades profissionais e mercadológicas ²⁹.

Muito se tem estudado, comentado e publicado sobre a migração do ensino tradicional para o ensino baseado em competências e são extensas as discussões a respeito das potencialidades e limitações desse modelo. A ideia não é somente copiar o que países de primeiro mundo utilizam em sua educação, mas aplicar e adaptar da melhor forma para a educação brasileira, respeitando a regionalização e necessidades da população. Desta forma, a migração não pode ser tratada como uma novidade emergencial e a transição deve ser feita com conhecimento, qualificação, estudos, treinamentos e capacitações. Contudo, é possível constatar que existem muitas controvérsias sobre a adesão e incorporação desses processos formativos ^{34,35}.

Alguns tópicos são apontados como limitantes e desafiadores para o ensino por competências, pode-se destacar a dificuldade na identificação das necessidades da comunidade, bem como na construção de parcerias com essa comunidade, unidades de saúde e gestores responsáveis por esses setores. A indispensabilidade de definir as reais competências para cada grupo profissional, com o desenvolvimento de caminhos de ensino-aprendizagem que deverão ser auto ajustáveis, flexíveis e em determinadas situações individualizadas e ainda a criação de padrões de avaliações, formativas, acompanhadas de critérios explícitos e personalizadas para determinar o que foi realmente alcançado ^{28,29}.

Existe a necessidade de atender às exigências das políticas públicas de saúde e estabelecer nas instituições de ensino uma prática reflexiva, transformando o aprender em verdadeiras situações do ambiente de trabalho, promovendo intervenções e melhora nos programas assistenciais. Sem comprometer os saberes em detrimento das competências, mas sim admitindo uma relação de complementaridade dos dois domínios ⁷.

Diante desses desafios surgiram análises e julgamentos contestando o verdadeiro benefício do ensino por competências e a forma como está sendo introduzidos nos diferentes níveis da educação. As críticas mais notáveis são envolvendo o deslocamento da responsabilidade da formação do indivíduo excessivamente para o aluno, permitindo um grau de liberdade extenso durante o processo educacional. A redução do ensino e educação, para um simples treinamento operacional, que busca um sentido prático e econômico e promove um esvaziamento e desvalorização dos conteúdos escolares e ainda uma perspectiva mais individualista que forma indivíduos adaptados às incertezas de uma sociedade ^{33,36,37}.

O conceito de competências trouxe muitas expectativas, vendido como uma solução mágica e histórica para os problemas da educação, diante dos diferentes entendimentos e aplicações é possível observar frustrações, críticas e decepções frente ao modelo. Desde o início aparece associada à formação e leva a uma ideia de que as escolas não são mais um projeto da sociedade e sim projetos de indivíduos que se tornam adaptáveis ao longo do processo de aprendizagem ^{7,38}.

Os críticos ao ensino por competências evidenciam que as escolas estão preparando estudantes habituados à nova realidade e não

visando superação e transformação dessa realidade. Fundamentam-se também nos obstáculos impostos pela proposta como o custo das parcerias e dificuldades na organização de campos de estágios adequados a atual realidade que são primordiais nesse modelo e ainda o desconforto gerado nos docentes e alunos pelas mudanças do método utilizado. Pode-se ainda dizer que nesse contexto a educação se transforma em formação administrativa, com uma estrutura pré-determinada, seguindo o que é proposto pela instituição, o que torna o estudante limitado e alienado ^{28,35}.

A formação destes profissionais se dá com interesses e necessidades particulares, com uma descontinuidade e imparcialidade de todos os mecanismos de compreensão da realidade da sociedade como um todo. A escola passa a trabalhar com o confronto de ideias, negociação e ainda trocas e compartilhamento de experiências. Como se aprender dependesse apenas de uma imersão do aluno no processo, sem traumas ou dificuldades adaptativas. É possível ainda evidenciar uma tendência à homogeneização do ensino, levando sempre a frente um conceito de igualdade que dificilmente conseguirá superar as histórias de vida específicas de cada aluno, dificultando o processo de apoderamento dos objetivos impostos pelas academias ^{34,38}.

Outro ponto muito importante é o distanciamento que ocorre entre a proposta que está nos documentos oficiais das instituições como projeto pedagógico institucional ou do curso e ainda nos planos e cronogramas de ensino, com o que se é praticado em sala de aula. Além do despreparo, aceitação e entendimento dos docentes às novas propostas de educação, o que os desafia a trabalhar com problemas e induzir o aluno a descobrir as soluções, levando a uma situação de obrigação adaptativa, por questões mercadológicas, e não por acreditar verdadeiramente na proposta ^{33,34}.

Por outro lado os entusiastas e praticantes do ensino baseado em competências destacam pontos bem diferentes e relevantes, mostrando que os alunos quando estudam por competências são envolvidos na mobilização de recursos e experiências, além de intuição para o enfrentamento com sucesso das adversidades rotineiras. Também pode-se

dizer que muitos dos conhecimentos trabalhados e acumulados no período escolar, não serão úteis nesse cotidiano profissional, representado muitas vezes pelas perguntas dos próprios estudantes que indagam sobre a necessidade de conhecer determinado conteúdo. E ainda nessa linha de pensamento, defendem que a escola não é o único lugar para obter-se as competências imprescindíveis na formação, expressa a necessidade de privilegiar determinadas competências em detrimento de outras 23.

Pensando em avaliação, a educação baseada em competências foge da chamada por Paulo Freire, “educação bancária”, que permite o saque pelo professor do que ele depositou ou guardou na cabeça do aluno por meio das avaliações. Neste caso são utilizadas avaliações formativas que não tem caráter punitivo aos alunos e permitem escolhas didáticas com características para sondar e confrontá-los. Desta maneira o potencial de cada aluno é instigado, a possibilidade do trabalho em equipe, da demonstração dos erros e acertos de forma mais leve e tranquila e pela necessidade de buscar a solução para o problema. O professor tem a liberdade de eleger os temas que considera relevantes, extraindo o essencial e trabalhando com mais profundidade e aproximando a escola da vida profissional ^{12, 22, 33}.

Diante de tantas discussões e opiniões diversas há muito o que ser articulado nas instituições de ensino e principalmente na sala de aula, em relação aos saberes e às práticas que instigam os alunos a buscarem os conhecimentos. Sendo o professor a figura fundamental e protagonista deste processo. No Quadro 2 estão listadas as possibilidades e algumas limitações do ensino baseado em competências apresentadas por diversos autores.

POSSIBILIDADES	LIMITAÇÕES
<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Desenvolver habilidades, atitudes e competências; <input type="checkbox"/> Estimular a colaboração e parcerias; <input type="checkbox"/> Manter o foco no aluno com planos e prazos; <input type="checkbox"/> Estimular o desenvolvimento do senso crítico; <input type="checkbox"/> Construir soluções em equipe, com natureza colaborativa e participativa; <input type="checkbox"/> Integrar os fundamentos teóricos com a prática profissional, demonstrando significado, relevância e aplicabilidade dos conceitos aprendidos. <input type="checkbox"/> Obter autonomia no ensino, assumindo responsabilidades sobre o que está sendo aprendido; <input type="checkbox"/> Proporcionar a integração de conhecimentos multidisciplinares e avaliação formativa; <input type="checkbox"/> Incentivar a discussão entre docentes, sobre os conteúdos que estão sendo abordados e seus cronogramas; <input type="checkbox"/> Desenvolver hábitos de estudo, mais dinâmico, com pensamento, pesquisa, comunicação e interação; <input type="checkbox"/> Capacitação dos docentes, conexão e relevância dos conteúdos e gestão do curso; 	<ul style="list-style-type: none"> ● Adaptação de acadêmicos com perfil individualista, competitivo ou introvertido; ● Acadêmicos expostos a conteúdos amplos; ● Maior demanda de tempo para acadêmicos e docentes de preparação para a aula; ● Dificuldades no planejamento do semestre; ● Restrições de problemas para trabalhar determinados conteúdos; ● Possibilidade de lacunas nos conhecimentos básicos e conceituais; ● Desconforto em docentes e acadêmicos pela inovação do método; ● Problemas com a avaliação individual; ● Qualificação do docente

Quadro 2. Possibilidades e limitações do ensino por competências

Fonte: Próprios autores

DESAFIOS DOS DOCENTES NO ENSINO POR COMPETÊNCIAS

Nota-se que as muitas transformações no ensino impulsionaram essa reestruturação no processo de ensino-aprendizagem e avaliação, fundamentada nos conceitos de competências, habilidades e atitudes, seguindo o que preconiza as diretrizes curriculares para os cursos de saúde. O professor, figura imprescindível no contexto educacional, também vem evoluindo e se adequando, mantendo a postura de ser exemplo, com comportamentos e valores, capaz de realizar mudanças nas condutas, visões e vidas dos seus alunos. Contudo, o professor no Brasil ainda sofre com a precariedade do salário, desprestígio profissional e deficiências na formação ^{12,39}.

Muitos professores, talvez por não entenderem a aplicabilidade da proposta ou não compreenderem os conceitos e discussões sobre o

tema, ficam presos aos modelos tradicionalistas. Assim alguns questionamentos são importantes quando se trata dessa metodologia: será que os docentes estão realmente preparados para educar utilizando o ensino por competências, capacitando os acadêmicos para atuarem junto às exigências do mercado atual? E de quem seria a iniciativa de atualização desse professor, que se faz fundamental no momento atual? A velocidade na produção de conhecimentos e o amplo acesso aos mesmos requer que os professores busquem de forma constante, meios/recursos didáticos para associarem essa quantidade de informações ^{16,40}.

Apesar desta realidade, o que se pode notar é a baixa procura ou até mesmo oferta de formação continuada, treinamentos e capacitação para o aprendizado de métodos de ensino, aprendizagem e avaliação e ainda atualização de propostas que já estão em desenvolvimento na prática docente. Outro ponto a ser considerado são as posturas diante do currículo apresentado para os professores. Embora estes participem das discussões e definição da matriz curricular vigente nas instituições, é perceptível um desinteresse pelo projeto pedagógico, suas exigências e adaptações e também a existência de uma fragmentação dos conteúdos e disciplinas, apresentando ao aluno porções de um conhecimento que deveria ser multidisciplinar ^{41,42, 43}.

Assim o professor é responsável pelo desempenho da educação e das competências como parte enriquecedora dessa prática docente e deveria ter condições de construir a aprendizagem com seus alunos, considerando as inovações e limitações. Entretanto o professor não é uma figura isolada nesse contexto, os alunos passam a ser agentes transformadores, em busca do conhecimento para modificar e protagonizar na comunidade ¹⁹.

Contudo ainda permanece a discussão acerca do que é necessário para o professor se envolver com o ensino por competências. Na literatura existem 10 grandes famílias de competências prioritárias para atuação do docente, enfatizando a formação continuada e capacitação para que realmente ocorra a formação, com aplicabilidade dos conceitos propostos ⁴⁴. A partir disso, foram levantadas algumas atitudes que devem estar presentes no cotidiano do professor que adota esse modelo de ensino, demonstrado na Figura 2.

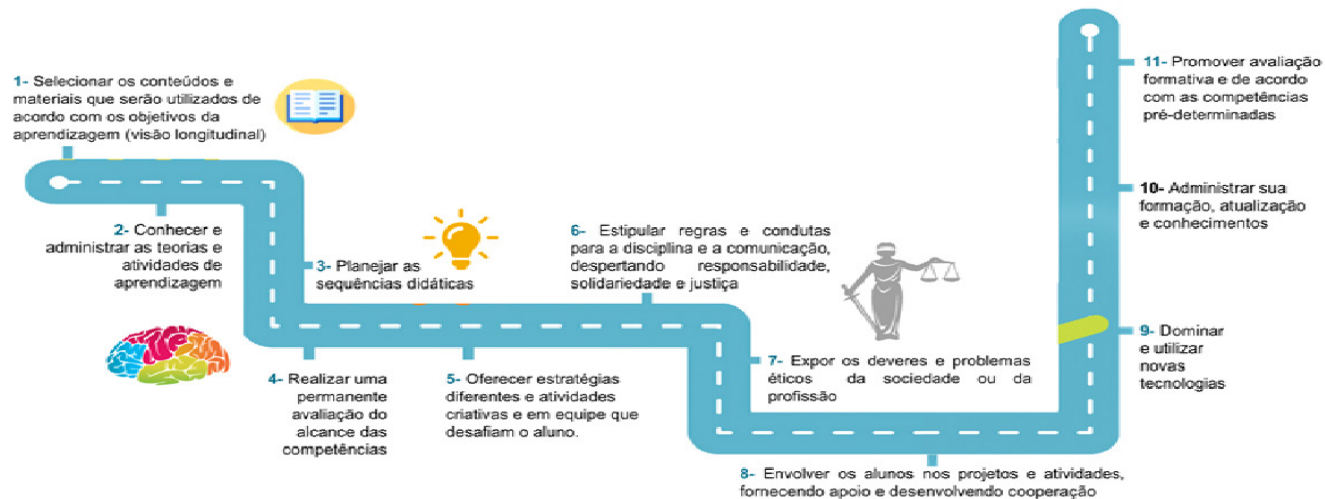


Figura 2. Desafios de atitudes dos docentes para atuarem no ensino por competências

Fonte: Próprios autores

CONCLUSÃO

Diante do exposto é essencial perceber que o ensino por competências exige várias transformações, muito além dos projetos pedagógicos, métodos e exigências por parte da aplicabilidade nas instituições. A base da proposta da educação por competências é uma mudança social e democratização do ensino, fazendo necessária uma transformação nas escolas diante da formação de profissionais e também ao estabelecer quais os verdadeiros papéis e obrigações do docente e discente em relação ao aprendizado.

A educação apresenta-se como um produto que acompanha os diferentes momentos e contextos históricos e exigências sociais. A tendência neste momento é uma adaptação e adequação da educação para atender as demandas do mercado produtivo, na tentativa de preparar profissionais capazes de se adequarem ao novo contexto e de estar em constante aprendizado e desenvolvimento de características essenciais. Afinal o mundo apresenta uma rapidez nas transformações científicas e tecnológicas pedindo comportamentos de enfrentamento e velocidade nas ações, com pensamento e atuação coerentes com esse ritmo.

Neste sentido, espera-se que o docente seja reconhecido e valorizado como protagonista na implementação dessa proposta e que este apresente um perfil que acompanhe as mudanças e necessidades da sociedade, seja transformador e passe a ser mediador da aprendizagem, de forma que ocorram experiências, vivências e uma reconstrução pedagógica. Tornando-se um docente que se importe com as práticas e os saberes desse processo de ensino-aprendizagem, que faça da informação um passo decisivo, mostrando ao aluno a importância dos saberes e conhecimentos. A perspectiva é que ocorra a formação de profissionais ambientados com os problemas regionais, com poder de comunicação, ambientado com o trabalho em equipe e capazes de solucionar problemas práticos que exigem mais que conhecimentos teóricos. Por fim, pode se dizer que almeja-se um docente transformador na sua forma de ministrar aulas, da sua relação com o saber e suas competências profissionais, preocupados com o “fazer aprender” e não somente com o ensinar.

REFERÊNCIAS

25. Aguiar AC De, Ribeiro ECDO. Conceito e Avaliação de Habilidades e Competência na Educação Médica: Percepções Atuais dos Especialistas. *Rev Bras Educ Med* [Internet]. 2011;22(2):552–60. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/tce/v22n2/v22n2a34.pdf>
4. Aguiar AC De, Ribeiro ECDO. Conceito e avaliação de habilidades e competência na educação médica: percepções atuais dos especialistas. *Rev Bras Educ Med*. 2010;34(3):371–8.
1. Albanese MA, Mejjano G, Mullan P, Kokotailo P, Gruppen L. Educational competencies Defining characteristics of educational competencies. *Med Educ*. 2008;42:248–55.
44. Assunção CG. Possibilidades e limites do programa de aperfeiçoamento de ensino para a formação pedagógica do professor universitário. 37a Reun Nac da ANPed [Internet]. 2013;1–15. Available from: <http://bit.ly/2ferCx9>
19. Bonotto G, Felicetti VL. Habilidades e competências na prática docente: perspectivas a partir de situações-problema. *Educ Por Escr* [Internet]. 2014;5(1):17. Available from: <http://revistaseletronicas.pucrs.br/ojs/index.php/porescrito/article/view/14919>
7. Borges JCP. O debate internacional sobre competências: explorando novas possibilidades educativas. Dissertação [Mestrado em Educação]. São Paulo: Faculdade de Educação da Universidade de São Paulo; 2010. p. 128.
2. Brasil. Lei de Diretrizes e Bases da Educação Nacional - LDB. 2014;(2):168.
8. Brasil. RESOLUÇÃO No 6, DE 19 DE OUTUBRO DE 2017. Institui as Diretrizes Curriculares Nacionais do Curso de Graduação em Farmácia e dá outras providências. Brasília, DF: Diário Oficial [da República Federativa do Brasil]; 2017.
37. Braslavsky C, Acosta F. La formación en competencias para La gestion y La política educativa: um desafío para La educación superior en América Latina. *Rev Electrónica Iberoam sobre Calidad, Efic y Cambio en Educ*. 2006;4(2).
6. Campos FE de, Ferreira JR, Feuerwerker L, Sena RR de, Campos JJB, Cordeiro H, et al. Caminhos para Aproximar Profissionais de Saúde das Necessidades da Atenção Básica. *Rev Bras Educ Med*. 2001;25(2):53–9.
41. CAMPOS PTC. Competência pedagógica do professor universitário. *Resen livro Conjectura*. 2011;16(3):147–53.
32. Cristina C. Recrutamento e seleção por competências: dificuldades e benefícios. *Congr Nac Excel em Gestão*. 2015;
31. Cury ACH. Formação de Competências no Ensino Superior: Um Estudo de Caso nas Instituições de Ensino Superior na Cidade de Cascavel/PR. Tese [Doutorado em Engenharia de Produção]. *Rev Ciências Gerenciais*. 2006;10(12):73–85.
10. De Oliveira GAG. Interdisciplinaridade e inclusão social no processo de implantação da Universidade Federal do ABC Da proposta à prática. Dissertação [Mestrado em Educação]. Faculdade de Educação da Universidade de São Paulo. 2010;172.
11. Dias IS. Competências em educação: conceito e significado pedagógico. *Psicol Esc e Educ*. 2010;14(1):73–8.
26. Eliane DG, Cristina A, Luiz M, José RCM, Maria ECCL. Matriz de competências essenciais para a formação e avaliação de desempenho de estudantes de medicina. *Rev Bras Educ Med* [Internet]. 2013;37(4):526–39. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-55022013000400008&lang=pt

22. Fonseca A, Oliveira MC De. Educação baseada em competências. *Arq Med* 2013;272-7. Disponível em: http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0871-34132013000600005&lng=pt.
27. Fragelli T, Shimizu H. Competências profissionais em Saúde Pública: conceitos, origens, abordagens e aplicações. *Rev Bras Enferm* [Internet]. 2012;65(4):667-74. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/reben/v65n4/a17v65n4.pdf>
28. Franco S, Cristina M, Hamamoto CG, Francisco AM, Moreira HM, Gomes R. Competency-based training in nursing : Limits and possibilities. *Rev Esc Enferm USP*. 2014;48:213-20.
16. González AD, de Almeida MJ. Movimentos de mudança na formação em saúde: Da medicina comunitária às diretrizes curriculares. *Physis* [Internet]. 2010;20(2):551-70. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/physis/v20n2/a12v20n2.pdf>
29. Gruppen LD, Mangrulkar RS, Kolars JC, Frenk J, Chen L, Bhutta Z, et al. The promise of competency-based education in the health professions for improving global health. *Hum Resour Health* [Internet]. 2012;10(1):43. Available from: <http://human-resources-health.biomedcentral.com/articles/10.1186/1478-4491-10-43>
5. Guimarães MM, Stringhini MLF, Sousa LM de, Menezes IHCF, Freitas ATV de S, Correia MHS, et al. Matriz de habilidades e competências para a formação do nutricionista como instrumento de avaliação do projeto pedagógico do curso de nutrição/UFG. *Rev eletrônica farm*. 2017;14(1):23-31.
34. Harris P, Snell L, Talbot M, Harden RM, International FORTHE. Competency-based medical education : implications for undergraduate programs. *Med Teach*. 2010;32(61 2):646-50.
36. Holanda FH de O, Freres H, Gonçalves LP. A pedagogia das competências e a formação de professores: breves considerações críticas. *Rev Eletrônica Arma da Crítica*. 2009;1(1):122-35.
12. Marinho-araujo CM, Rabelo ML. A formação continuada do docente do ensino superior e sua relação com sua prática pedagógica. 35a Reun Anu da ANPEd 2012 Porto Galinhas [Internet]. 2010;14(1):1-17. Available from: <https://seer.ufmg.br/index.php/rdes/article/view/1384/1473>
18. Menezes ET de; Santos TH dos. Competência. *Dicionário Interativo da Educação Brasileira*. In: EducaBrasil. São Paulo: Midiamix Editora; 2002.
21. Michaelis. *Moderno Dicionário da Língua Portuguesa* [Internet]. 2018. Available from: <http://michaelis.uol.com.br>
42. Nörnberg NE, Forster MM dos S. Ensino Superior: As competências docentes para ensinar o mundo contemporâneo. *Rev Docência do Ensino Super* [Internet]. 2016;6(1):187-210. Available from: <https://seer.ufmg.br/index.php/rdes/article/view/1384/1473>
3. Nunes SC, Barbosa ACQ. Formação baseada em competências? Um estudo em cursos de graduação em administração. *RAM Rev Adm Mackenzie*. 2009;10(5):28-52.
40. Pagliosa FL, Da Ros MA. The Flexner Report: for Good and for Bad. *Rev Bras Educ Med*. 2008;32(4):492-9.
23. Perrenoud P. Construir competências é virar as costas aos saberes? *Rev Pátio*. 1999;11.
13. Pompeo DA, Rossi LA, Galvão CM. Revisão integrativa: Etapa inicial do processo de validação de diagnóstico de enfermagem. *ACTA Paul Enferm*. 2009;22(4):434-8.

30. Rabaglio MO. Seleção por Competências. 2o. São Paulo - SP: Editora: Educator; 2001.
9. Rangel M, Mocarzel MSMV, De Fátima BPM. A Trajetória das Competências e Habilidades em Educação no Brasil: Das avaliações em larga escala para as salas de aula. *Meta Aval.* 2016;8(22):29–47.
14. Regis CG, Batista NA. O enfermeiro na área da saúde coletiva: concepções e competências. *Rev Bras Enfermagem.* 2015;68(5):830–6.
33. Ricardo EC. Discussão acerca do ensino por competências: problemas e alternativas. *Cad Pesqui.* 2010;40(140):605–28.
15. Santos IM, Vilela RB, Freitas DA. Competências para o farmacêutico atuante na gestão em saúde: um estudo Delphi. *Ciaiq* [Internet]. 2017;2(0):1186–97. Available from: <http://www.proceedings.ciaiq.org/index.php/ciaiq2017/article/view/1455/1412>.
24. Santos WS. Competência na Educação Médica The Competency-Based Medical Curriculum. *Rev Bras Educ Med.* 2011;35(1):86–92.
20. Silva F da. A noção de competência no ensino superior: o curso de Pedagogia da UFPB. *Rev Bras Política e Adm da Educ* [Internet]. 2007;23(2):315–26. Available from: <http://seer.ufrgs.br/rbpae/article/view/19132>
35. SILVA MR da. Competências: Fluidez E Ambigüidades Para Administrar a Formação Do “Novo” Trabalhador. XXVII Assoc Nac PÓS-GRADUAÇÃO E Pesqui EM Educ. 2004;(GT: Trabalho e Educação/n.09):1–17.
17. Tavares AP, Ferreira RA, França EB, Fonseca Junior CA, Lopes GC, Dantas NGT, et al. O “currículo paralelo” dos estudantes de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. *Revista Brasileira de Educação Medica* [Internet]. 2007;31(3):254–65. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-55022007000300008
43. Torres AAG, Nicolini AM, Oliveira DA, Andrade ROB. Qual o grau de engajamento dos docentes e das instituições de ensino superior na prática do projeto pedagógico do curso? XV COLÓQUIO Int GESTÃO Univ – CIGU. 2015;1–12.
39. Valente GSC, Viana L de O. O Ensino de nível superior no Brasil e as competências docentes : um olhar reflexivo sobre esta prática. *Práxis Educ.* 2010;6(9):209–26.
38. Zarembo FDA, Proença-Lopes L. O discurso de crise da educação : crítica ao modelo de competências desde a epistemologia da educação. *Rev hist.edu.latinoam.* 2013;15(21):283–304.

PARTE 2

ASSISTÊNCIA EM SAÚDE

SEGURANÇA DO PACIENTE E O DESAFIO DE EMPODERÁ-LO

Jaqueline Vieira de Almeida¹ e Mércia Pandolfo Provin¹

¹Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás.

Endereço para correspondência: merciap@gmail.com

RESUMO

Uma assistência à saúde segura e com qualidade é um desafio histórico vivido pelos profissionais da saúde. Desde a Idade Antiga existem relatos de pensadores preocupados com essa temática. A Organização Mundial da Saúde (OMS) ao longo dos anos vem lançando Desafios Globais de Segurança do Paciente, em 2017, foi lançado o 3º Desafio, com o tema “Medicação sem Danos”, este veio com o foco do paciente ser o detentor do seu cuidado. Este capítulo tem o objetivo de apresentar os principais conceitos relacionados ao cuidado centrado no paciente e seu empoderamento, visto que este é um dos desafios para os profissionais da saúde para garantir uma assistência segura e de qualidade. Trata-se de uma revisão narrativa, cujos descritores utilizados foram: activation, self-management e patient-centered care. A OMS definiu o termo self- management, como o novo caminho da educação em saúde em condições de cronicidade e é uma tendência nos cuidados à saúde. Self-management pode ser traduzido como autogestão, que é a habilidade do paciente para atender requisitos do tratamento de sua doença no seu dia a dia, incluindo monitoramento dos seus sintomas, medidas de independência, autoeficácia e enfrentamento e resolução dos problemas. A autogestão da saúde depende primeiramente da relação dos profissionais com o paciente, para isso faz-se necessário um cuidado centrado, que pode ser definido como cuidados de saúde que estabelecem uma parceria entre profissionais, pacientes e suas famílias para garantir que os provedores e sistemas prestem cuidados atentos às necessidades, valores e preferências dos pacientes. O caminho da Segurança

do Paciente está convergindo ao desafio do seu empoderamento. Para considerar um paciente empoderado deve-se observar nele um conjunto de atitudes ativas para com seu autocuidado a partir da literacia sobre sua saúde.

Palavras chaves: Ativação. Autogestão da saúde. Cuidado Centrado no Paciente.

INTRODUÇÃO

Uma assistência segura e com qualidade é um desafio histórico vivido pelos profissionais da saúde. Desde a Idade Antiga existem relatos de pensadores preocupados com essa temática. Um dos primeiros relatos sobre o cuidado seguro está na famosa frase de Hipócrates, pai da medicina, “*Primum non nocere*”, que significa primeiro não causar dano¹.

Caminhando um pouco na história, durante a Guerra na Criméia, século XIX, Florence Nightingale, enfermeira inglesa, fez umas das reflexões que resume o objetivo da segurança do paciente que é “Pode parecer um estranho princípio enunciar como primeiro dever de um hospital é não causar mal ao paciente”¹.

Apesar de antiga a preocupação com a segurança do paciente, somente no final da década de 90 após a publicação do relatório “*To Err is Human: Building a Safer Health System*”, do *Institute of Medicine* (IOM), dos Estados Unidos da América (EUA), que esse tema ganhou destaque².

Esse relatório repercutiu mundialmente, seus dados revelaram que os eventos adversos (EAs) causam mais mortes por ano nos EUA que acidentes com automóveis, câncer de mama e a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). Outro ponto destacado é que os EAs são decorrentes de sistemas falhos que precisam ser modificados².

O relatório do IOM corrobora com a Teoria do Queijo Suíço proposto por Reason³, onde é proposto que acidentes, são causados por sucessivos erros relacionados a violações de procedimentos e fragilidades de equipamentos e processos.

A figura 1, traz a cronologia dos marcantes princípios da segurança do paciente.

Princípios da Segurança do Paciente

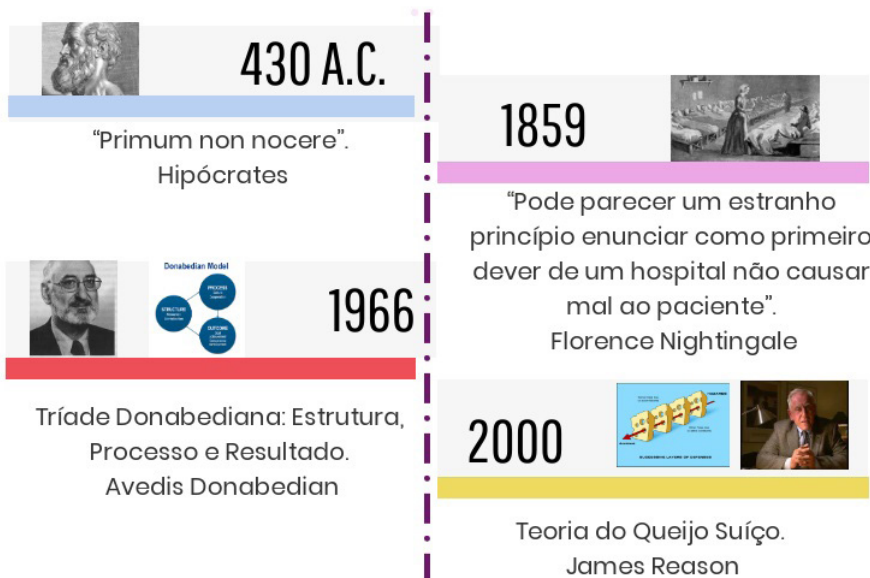


Figura 1: Princípios da segurança do paciente

Fonte: Próprio autor, 2018.

Em 2004 na Assembleia Mundial da Saúde (WHA), a Organização Mundial de Saúde (OMS), criou a *World Alliance for Patient Safety*. Seu objetivo é facilitar o desenvolvimento de políticas em segurança do paciente. Após sua criação foi instituído a Unidade de Segurança e Gerenciamento de Risco da OMS, suas ações estão focadas em campanhas intituladas como: Desafios Globais de Segurança do Paciente⁴.

O Primeiro Desafio Global foi em 2005 e teve como tema "Higienização das Mãos" a principal meta era reduzir as infecções associadas aos cuidados em saúde⁵.

A OMS em parceria com os órgãos avaliadores de qualidade em saúde dos EUA a *The Joint Commission* e a *Joint Commission International* (JCI), lançaram em 2006 o projeto "*High 5s Project*", que tem como objetivo principal desenvolver e implantar protocolos operacionais padronizados (*Standardized Operating Protocols* - SOPs)⁶.

Os SOPs foram elaborados pensando nos principais desafios atuais da segurança do paciente: identificar o paciente corretamente; melhorar a comunicação efetiva; melhorar a segurança dos medicamentos de alta-vigilância; assegurar cirurgias com local de intervenção correto, procedimento correto e paciente correto; reduzir o risco de infecções associadas aos cuidados de saúde; reduzir o risco de lesões ao paciente, decorrente de quedas. Esses desafios foram adaptados e ficaram conhecidos como Metas Internacionais de Segurança do Paciente⁶.

Em sintonia com uma das metas o Segundo Desafio Global de Segurança do Paciente, foi lançado em 2008, com o tema “Cirurgia Segura”, e a meta de reduzir os riscos associados às cirurgias⁴.

Com o sucesso do primeiro e do segundo desafio global, 2017 foi o ano escolhido para o lançamento do Terceiro Desafio Global, com o tema “Medicação sem danos”. O objetivo deste último desafio é reduzir os danos graves e evitáveis associados a medicamentos em todos os países nos próximos cinco anos⁷.

Os marcos históricos do movimento da segurança do paciente pelo mundo está demonstrado na figura 2.

Marcos da Segurança do Paciente no Mundo



Figura 2: Marcos da Segurança do Paciente no Mundo

Fonte: Próprio autor, 2018.

Para atingir o objetivo uma das ações é empoderar o paciente, para este participar ativamente de forma engajada nas decisões relacionadas aos seus cuidados e apoiar a equipe no cuidado centrado⁷.

Este capítulo tem o objetivo de apresentar as principais definições de cuidado centrado e empoderamento do paciente, visto que este é um dos desafios para os profissionais da saúde para garantir uma assistência segura e de qualidade.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa a qual utilizou, para busca eletrônica, a Cochrane, PubMed e Google Scholar. As equações de busca foram elaboradas utilizando-se os seguintes descritores: activation, self-management e patient-centered care e suas variações no vocabulário es-

triturado de cada base de dados utilizada. O período coberto pelo estudo foram os anos de 1998 a 2018, o período de busca foi devido considerando a data de publicações de definições consagradas para o tema.

Foram incluídos para a revisão artigos, teses, dissertações, livros e legislações, publicados em português, inglês e espanhol.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A OMS definiu o termo self- management, como o novo caminho da educação em saúde em condições de cronicidade e é uma tendência nos cuidados à saúde ⁸.

As seguintes palavras são a tradução para o português do termo referido: autogerenciamento, , automonitoramento, autocuidado, autogestão e autotratamento.

Umas das definições de autogestão encontrada é a habilidade do paciente para atender requisitos do tratamento de sua doença no seu dia-a-dia, incluindo monitoramento dos seus sintomas, medidas de independência, autoeficácia e enfrentamento e resolução dos problemas⁹.

Para garantir uma autogestão o paciente precisa adotar um comportamento pró-ativo, para isso é necessário obter confiança (autoeficácia) na capacidade de realizar uma ação e expectativa de que um determinado objetivo será alcançado (expectativa de resultado)¹⁰.

A autogestão está diretamente associada à ativação do seu conhecimento e da habilidade em que ele irá desempenhar para promover seu autocuidado de acordo com o nível de capacidade percebida ¹¹.

Quando se refere ao conhecimento do paciente, a terminologia literacia, que foi definida em 1998 pela OMS, vai muito além da simples transmissão de conhecimento, e foi definida como um conjunto de competências cognitivas e sociais relacionadas a capacidade dos indivíduos ter a compreensão e utilizar a informação recebida de forma a promover e manter uma boa saúde¹².

A autogestão do paciente depende primeiramente da relação dos profissionais com este paciente, para isso faz-se necessário um cuidado centrado. Na figura 3, pode-se verificar as principais definições de cuidado centrado e autogestão da saúde.

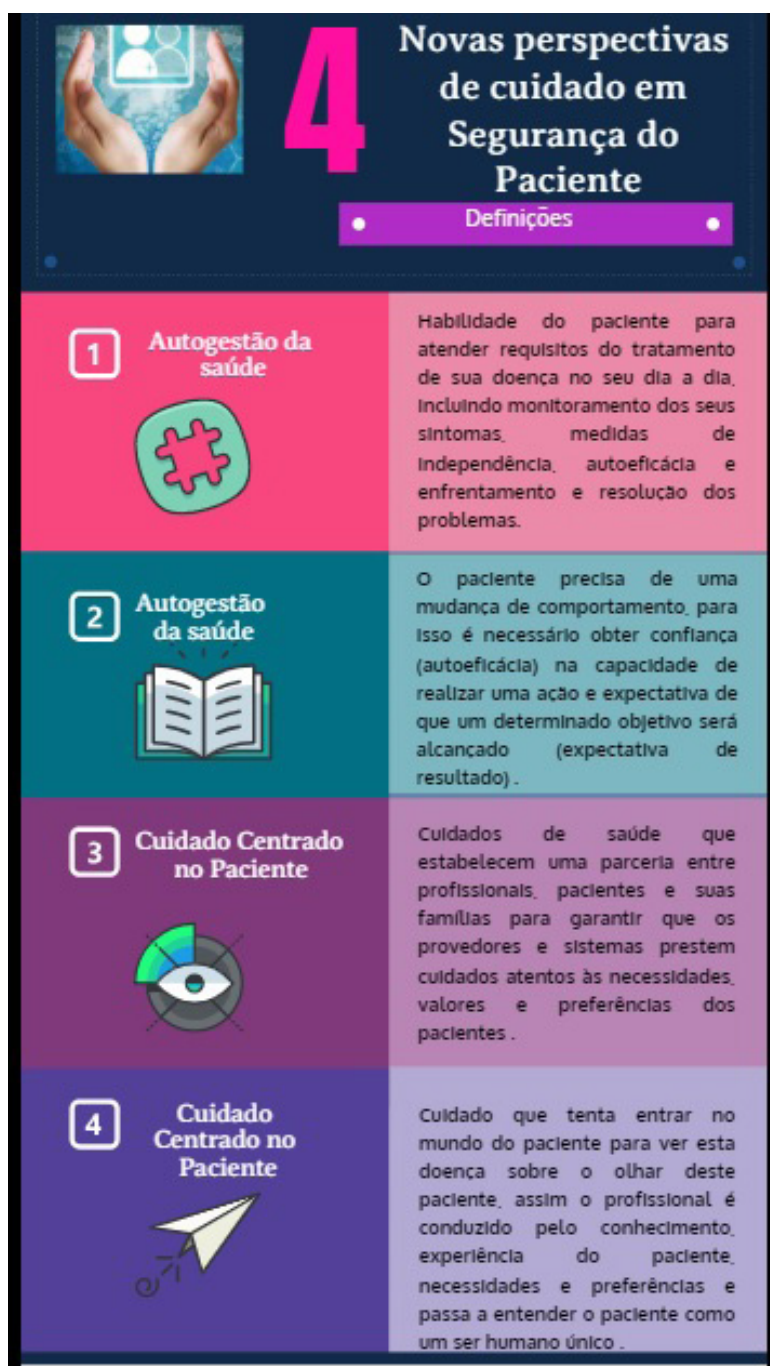


Figura 3: Novas perspectivas de cuidado em Segurança do Paciente
 Fonte: Próprio autor, 2018.

O Instituto de Medicina dos EUA (IOM) definiu o cuidado centrado no paciente como cuidados de saúde que estabelecem uma parceria entre profissionais, pacientes e suas famílias para garantir que os provedores e sistemas prestem cuidados atentos às necessidades, valores e preferências dos pacientes¹³.

A base do termo cuidado centrado pode ser abordado com a definição de um cuidado que tenta entrar no mundo do paciente para ver a doença sobre o olhar do paciente, assim o profissional é conduzido pelo conhecimento, experiência do paciente, necessidades e preferências e passa a entender o paciente como um ser humano único¹⁴.

Com tudo que foi apontado, a figura 4, representa um compilado dos fatores que são necessários ocorrer o empoderamento do paciente.

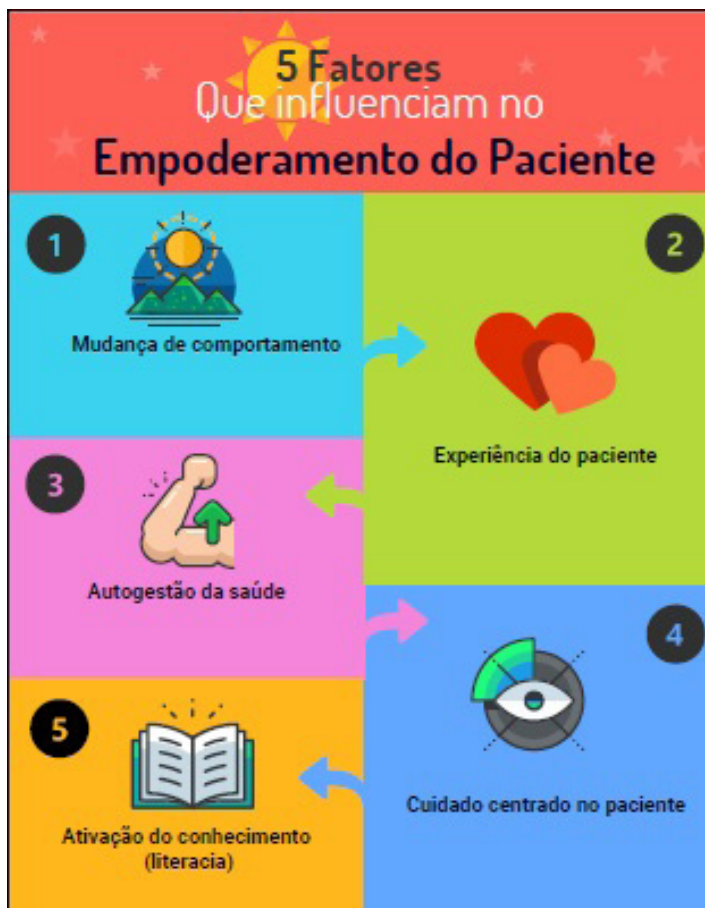


Figura 4: Fatores que influenciam o empoderamento do paciente

Fonte: Próprio autor, 2018.

CONCLUSÃO

O caminho da Segurança do Paciente está convergindo ao desafio do empoderamento. Empoderar o paciente depende de alguns fatores, como o cuidado centrado, autogestão da saúde, ativação do conhecimento, mudança de comportamento e a experiência do paciente.

Como foi visto, para considerar um paciente empoderado este deve ter um conjunto de atitudes ativas para o seu auto cuidado. Para o paciente possuir essa postura é necessário que ele tenha um conhecimento da sua patologia e de seu tratamento, uma atitude positiva que pode ser estimulada pelos profissionais com uma assistência centrada além de um comportamento proativo. Este comportamento pode estar ligado com a experiência vivida e compartilhada.

Espera-se que com esse novo percurso haja um grande salto na qualidade a fim de que, a exemplo do que acontece nas indústrias bélicas e de aviação, a assistência à saúde seja referência em segurança do paciente.

REFERÊNCIAS

13. America I of M (US) C on Q of HC in. Crossing the Quality Chasm [Internet]. Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21st Century. National Academies Press (US); 2001 [cited 2018 May 24]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25057539>
14. Dwamena F, Holmes-Rovner M, Gauden CM, Jorgenson S, Sadigh G, Sikorskii A, et al. Interventions for providers to promote a patient-centred approach in clinical consultations. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2012 Dec 12 [cited 2018 May 24]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003267.pub2>
10. Foster G, Taylor SJ, Eldridge S, Ramsay J, Griffiths CJ. Self-management education programmes by lay leaders for people with chronic conditions. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2007 Oct 17 [cited 2018 May 24]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD005108.pub2>
11. Hibbard JH, Stockard J, Mahoney ER, Tusler M. Development of the Patient Activation Measure (PAM): Conceptualizing and Measuring Activation in Patients and Consumers. Health Serv Res [Internet]. 2004;39(4p1):1005–26. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1475-6773.2004.00269.x>
2. Kohn L, Corrigan J, Donaldson M. To Err Is Human [Internet]. Washington, D.C.: National Academies Press; 2000 [cited 2018 May 12]. Available from: <http://www.nap.edu/catalog/9728>

1. Nascimento JC, Draganov PB. História da qualidade em segurança do paciente. História da enfermagem: Revista Eletrônica [Internet]. 2015;2(6):299–309. Available from: http://here.abennacional.org.br/here/seguranca_do_paciente.pdf
8. OMS - Organização Mundial da Saúde. Cuidados inovadores para condições crônicas: componentes estruturais de ação: relatório mundial. Brasília; 2003.
3. Reason JT. Human error [Internet]. Cambridge [England] ;;New York: Cambridge University Press; 1990 [cited 2018 May 12]. 302 p. Available from: <http://www.worldcat.org/title/human-error/oclc/21044144>
9. Savage E, Beirne P V, Ni Chroinin M, Duff A, Fitzgerald T, Farrell D. Self-management education for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2014 Sep 8 [cited 2018 May 24]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007641.pub3>
6. World Health Organization.WHO Action on Patient Safety (High 5s) Planning Meeting [Internet]. 2006 p. 13. Available from: http://www.who.int/patientsafety/solutions/high5s/MeetingReport_29-30_Sept2006.pdf
4. World Health Organization. WHO Guidelines for Safe Surgery 2009 [Internet]. Who Geneva; 2009 p. 125. Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241598552_eng.pdf
5. World Health Organization. WHO Global Patient Safety Challenge: Clean Care is Safer Care. Geneva; 2005.
12. World Health Organization. WHO Health promotion glossary. Geneva; 1998.
7. World Health Organization. WHO Medication Without Harm - Global Patient Safety Challenge on Medication Safety. Geneva; 2017.

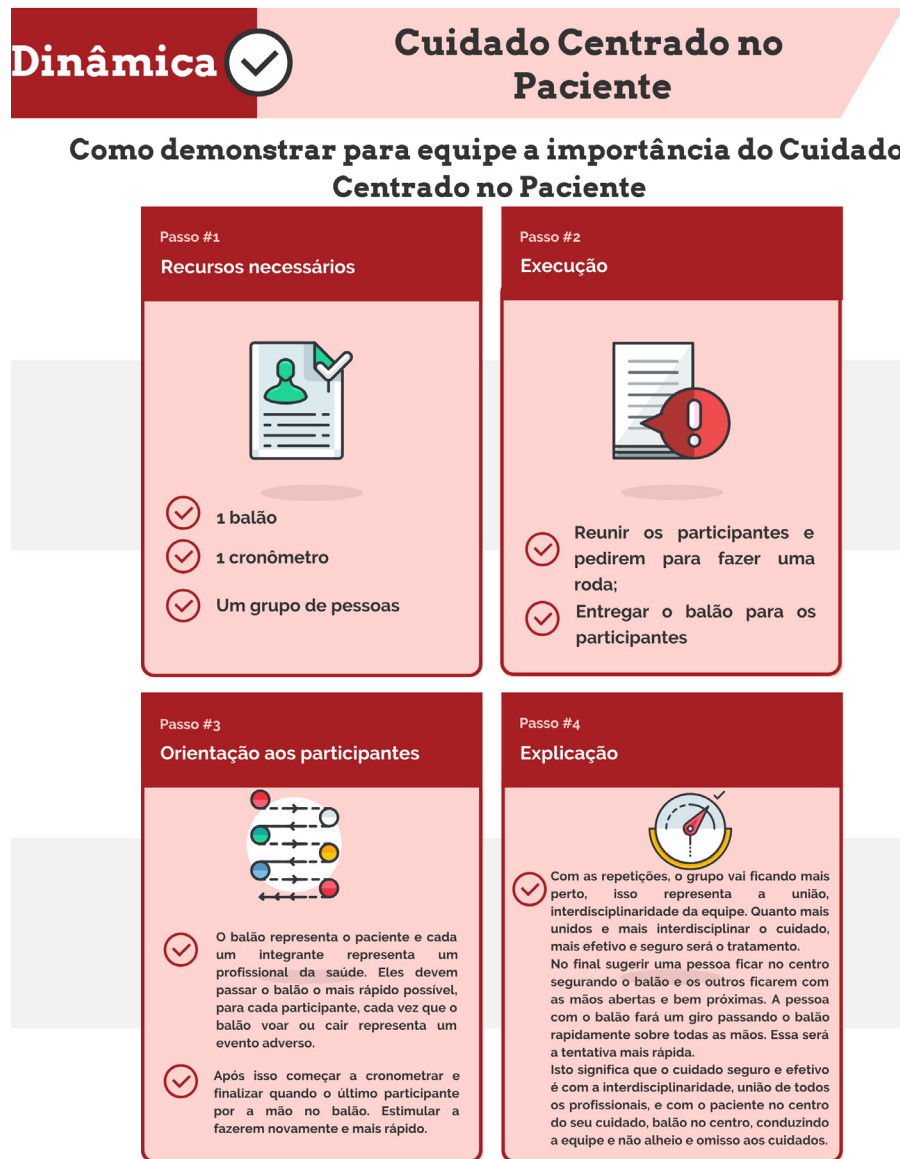
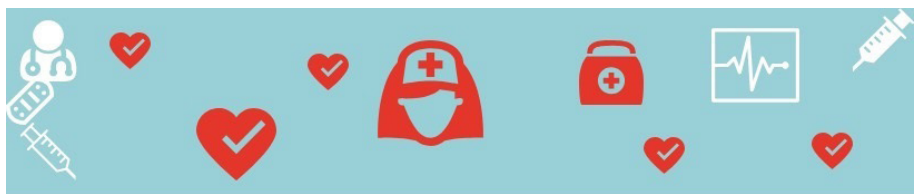


Figura 5: Dinâmica Cuidado Centrado no Paciente

Fonte: Próprio autor, 2018.



O paciente não é só um paciente, ele é o amor de alguém!

Imagine você com 6 anos de idade, tendo uma mãe amorosa e presente. De repente ela morre na sua frente e você nada pode fazer.

A partir desse dia você se vê sozinho e com muitos obstáculos a serem vencidos, o que VOCÊ faria? Seria o que as pessoas falam que um órfão iria se tornar, ou lutaria para ser diferente e mudar o mundo?

Esta mãe era enfermeira, tinha um problema cardíaco, sua missão era cuidar dos outros, assim ela se esqueceu de cuidar de si mesma.

Vamos imaginar agora as últimas lembranças dessa pessoa com sua mãe: "Era um sábado normal e sua mãe não se levantou, ela estava fraca, elas foram ao hospital e o médico sem avaliar, passou uma injeção e mandou-a embora. Horas depois ela faleceu na frente das suas filhas."

Essas crianças foram separadas e viram sua vida mudar totalmente, sentiram-se sozinhas e sem futuro.

A filha mais nova resolveu seguir os passos da mãe e ir cuidar do outro, até que virou profissional da saúde. Durante a graduação sempre se perguntava o que tinha naquela injeção? E se o médico tivesse avaliado a sua mãe? A sua vida seria mais fácil?

Logo depois de formada ela conheceu um mundo novo que poderia amenizar as dores e angústias do seu coração, viu que existia uma corrente que se preocupava com o paciente e com a qualidade da saúde.

Com isso, ela resolveu estudar mais e mais e virar uma formiguinha para disseminar o cuidado seguro e a qualidade hospitalar e mostrar para todos que o paciente não é só um paciente, é o amor de alguém!

E você o que faria se o paciente fosse o seu amor? O tratamento seria diferente?

Então a partir de hoje, pense que todos a sua volta é o amor da sua vida!

Essa é a minha história, e a minha missão é mostrar que o paciente é o amor de alguém e que precisamos rever a assistência em saúde, tornando-a mais segura e humana. Qual é a sua missão?

Você pode me ajudar? Posso contar com você e assim mudarmos a história de outras pessoas?

Jaqueline Vieira de Almeida



Figura 6: Storytelling: Qual a sua missão de vida?

Fonte: Próprio autor, 2018.

A AVALIAÇÃO DA DISPENSAÇÃO DE MEDICAMENTOS COM ÊNFASE EM ABORDAGENS QUALITATIVAS

Cássio Antônio Egídio Morais,^{1,2}

cassio.egidio@gmail.com

Flavio Marques Lopes²

flaviomarques.ufg@gmail.com

Renato Rocha Martins^{1,2}

renato_rmatins@gmail.com

Thaissa Costa Cardoso²

thaissacc@gmail.com

1) Universidade Federal de Goiás. Faculdade de Farmácia.
Programa de Pós Graduação em Assistência e Avaliação em Saúde.
Laboratório de Pesquisa de Ensino e Serviços em Saúde - LaPESS.

2) Universidade Federal de Goiás - Hospital das Clínicas

RESUMO

O termo “dispensação de medicamentos”, anteriormente circunscrito entrega do medicamento, tende a ser ressignificado, a fim de denominar um serviço farmacêutico de caráter sistematizado e reconhecidamente capaz de melhorar indicadores de saúde individuais e coletivos. Ainda assim, sua prática tem se mostrado heterogênea e aquém de suas potencialidades. Nessa perspectiva, a avaliação de serviços de dispensação por meio de abordagens qualitativas pode oferecer a compreensão necessária para a transposição de barreiras à sua consolidação. Nesse capítulo, propõe-se a reflexão da dispensação de medicamentos, seus conceitos e evolução, com ênfase nos potenciais benefícios da aplicação dessa abordagem no contexto desse serviço farmacêutico em particular. Em seguida, parte-se para a exemplificação de pesquisas que se

valem de métodos qualitativos para avaliar, qualificar ou explorar em profundidade serviços de dispensação de medicamentos, a fim de ilustrar os achados possíveis, comentando-os a partir do referencial teórico atual para a dispensação de medicamentos.

Palavras-chave: Boas Práticas de Dispensação. Pesquisa Qualitativa. Serviços Farmacêuticos.

INTRODUÇÃO

A profissão farmacêutica, foi diretamente influenciada pela rápida industrialização que marcou as primeiras décadas do século XX^{1,2}. De fato, as alterações na dinâmica profissional do farmacêutico frente à produção crescente de especialidades farmacêuticas industriais induziram, naquele período, um paradoxo dicotômico, expresso pelos polos *farmácia serviço*, representado outrora pela obtenção artesanal de preparados medicamentosos no âmbito das tradicionais boticas e, no outro extremo, *o medicamento produto*, emblema do protagonismo crescente da indústria farmacêutica como centro tecnológico e produtivo³.

A hegemonia dos aspectos comerciais do medicamento já era perceptível ainda na primeira metade do século, evidenciadas nos *almanaques farmacêuticos*, publicações que objetivavam a propagandear os produtos medicamentosos e de higiene, em produção crescente e ávidos por mercado consumidor. Distribuídos de forma onipresente, os almanaques apresentavam mensagens de grande apelo, atribuindo aos produtos uma perspectiva utilitarista, conotando-os como capazes de atribuir ao seu usuário satisfação física e emocional imediatas⁴.

No mesmo caminho em que seguiam as relações de consumo de produtos farmacêuticos, seguia também a regulamentação sanitária, como percebe-se no Decreto número 20.377 de 08 de Setembro de 1931, texto legal que regulamenta a profissão farmacêutica. Nesse texto, a presença vocábulo “comércio” como atividade do farmacêutico, estabelece-a como atividade não privativa desse profissional⁵. A partir de então, evidencia-se o reconhecimento amplo de que a aquisição do medicamento era, tão somente, uma atividade comercial, momento des-

provido, de serviço ou atividade simultânea que lhe conferisse significado maior¹.

Não obstante, em 1973, um novo marco regulatório trouxe uma perspectiva diferente ao ato de fornecimento do medicamento: a Lei nº. 5991, de 17 de Novembro de 1973, que dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, e dá outras providências, utiliza um vocábulo diferente ao nomear a venda ou cessão do medicamento como “dispensação”⁶. O ato, então, passa a ter uma denominação própria e, portanto, torna possível ressignificá-lo.

De fato, influenciado pelo trabalho de Hepler & e Strand⁷, toda a profissão farmacêutica, ressignificou-se, com uma mudança em toda *práxis*. Notou-se uma intensa evolução na atuação do farmacêutico como provedor de cuidado, particularmente na dispensação de medicamentos, sobre a qual se acresceram dimensões variadas, culminando na perspectiva atual que a reconhece como um serviço farmacêutico distinto, fundamentado como uma tecnologia leve e que objetiva a provisão segura da farmacoterapia⁸⁻¹⁵. Nessa evolução de conceitos, as atribuições da dispensação de medicamentos foram se sobrepondo (Figura 01), até a definição mais recente, resumida pelo Conselho Federal de Farmácia, para o qual a dispensação é definida como um serviço clínico, voltado à garantia da segurança, acesso e utilização adequada do medicamento¹¹.

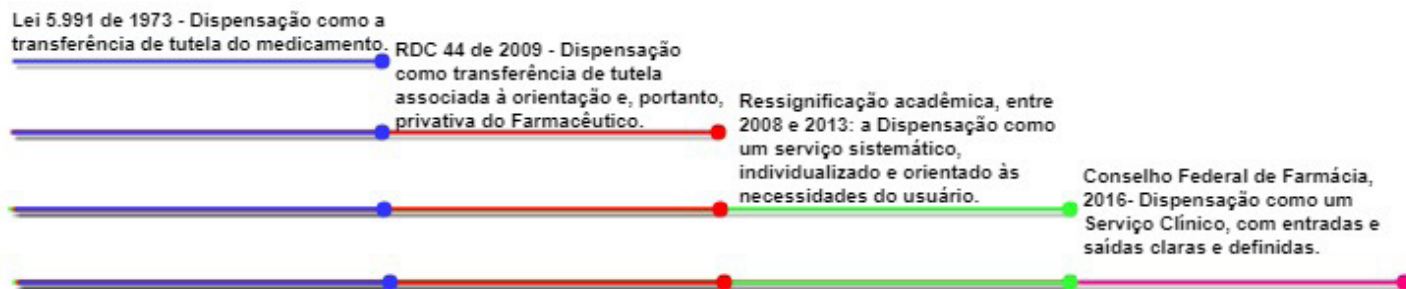


Figura 01: A evolução conceitual da Dispensação de Medicamentos no Brasil.

Fonte: elaborado pelos autores.

Contudo, ainda que a evolução conceitual sobre o tema tenha evoluído, o desenvolvimento da dispensação de medicamentos como um serviço de saúde não prosperou no mesmo sentido. Em inquérito nacional, tendo com perspectiva o Sistema Único de Saúde (SUS), evidenciou-se que parte significativa das unidades não tem estrutura física compatível com suas atividades e menos de um quinto dos profissionais afirmaram desenvolver algum tipo de atividade focada nos desfechos clínicos do processo de uso de medicamentos¹⁴. Essa situação contrasta com os benefícios potenciais, já documentados, da ressignificação da dispensação de medicamentos como serviço, tanto em nível individual¹⁶, quanto em nível coletivo^{10,14}.

Nesse sentido, resta evidente a necessidade de qualificar a dispensação de medicamentos, sobretudo no SUS, como forma de racionalizar os custos atribuídos ao uso de medicamentos, bem como prover melhor cuidado aos seus usuários. Com efeito, ainda que tentativas anteriores tenham buscado métodos e parâmetros para avaliação de serviços de dispensação^{15,17}, há um predomínio de abordagens que, por tentarem tratar de forma objetiva aspectos subjetivos, tendem a perder profundidade na análise do fenômeno¹⁸. Deste modo, o arcabouço conceitual do ato de dispensar¹⁵, abrange dimensões distintas, incluindo a administração dos recursos e processos, a detecção de problemas relacionados a medicamentos, e por fim, uma dimensão inerentemente relacional (Figura 02), de modo que uma perspectiva fundamentalmente matemática ignora as razões e significados subjacentes ao ato de dispensar, com prejuízo a sua compreensão.

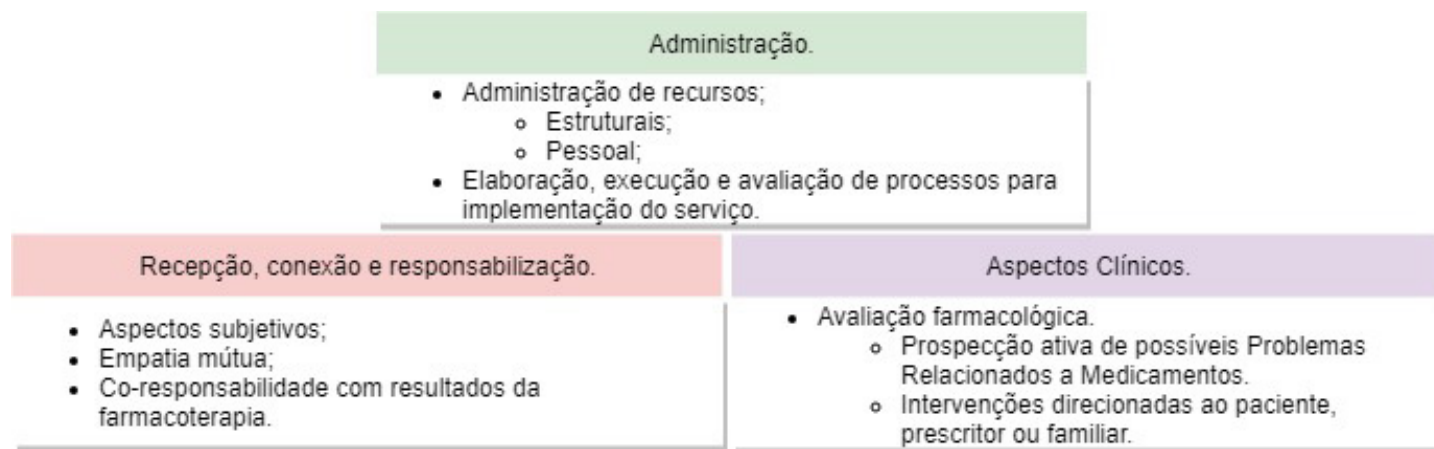


Figura 02: modelo conceitual para dispensação de medicamentos, conforme proposta de Soares et al, 201313.

Outrossim, Luz *et al*, 2017¹⁹, exemplifica o potencial de abordagens não matemáticas na avaliação de serviços de medicamentos. Ao aferir o discurso de profissionais e usuários de serviços de dispensação, foi possível evidenciar divergências entre os profissionais e pacientes, expressos por aspirações, preocupações e objetivos diferentes.

A partir desse contexto, marcado pela necessidade permanente de consolidar a dispensação de medicamentos como um serviço de saúde e, é necessário diversificar as abordagens exploratórias, como forma de ampliar a compreensão sobre a prática da dispensação. Dessa forma, esse texto objetiva revisar a trajetória do conceito de dispensação de medicamentos no Brasil, bem como a utilização de pesquisas de abordagem qualitativa no âmbito da dispensação de medicamentos, com ênfase em suas potencialidades, como ferramenta para compreensão e qualificação dos serviços de dispensação de medicamentos.

O termo *pesquisa qualitativa* não é novo: já aparece na investigação social ainda no final do século XIX. Com efeito, testemunhou-se a consolidação do termo, particularmente em contraposição às pesquisas de abordagem quantitativa, sua antítese epistemológica. De fato, pelo menos no que diz respeito aos dados coletados, a pesquisa quantitativa contrapõe-se à qualitativa, na medida em que esta primeira busca conhecer os fenômenos estudados por meio da medição e quantificação, atendo-se, portanto a sua esfera objetiva e mensurável. Já a segunda aborda o fenômeno pela sua descrição e observação cuidadosa do pesquisador, que procura compreender o fenômeno por meio da perspectiva daqueles que o vivenciam^{18,20,21}.

A PESQUISA QUALITATIVA EM DISPENSAÇÃO

Na prospecção de publicações que abordaram a dispensação de medicamentos utilizando de abordagens qualitativas, fez-se uma busca nas bases de dados PubMed e Medline, utilizando os termo “(*Community Pharmacy Services or dispensing*) and *evaluation*”. Foram incluídos trabalhos em inglês ou português, publicados entre 2010 e 2017. Assim, dos 950 resumos levantados pela chave de busca, 25 foram selecionados para

leitura completa e 06 incluídos nesta revisão. Um resumo dos achados é mostrado quadro 01.

Em um primeiro plano, é relevante mencionar que, dos sete trabalhos que ilustram essa análise, cinco foram publicados entre 2015 e 2017. Essa característica destoa, da revisão elaborada por Caamaño *et al*, 2002²² que, buscando métodos para avaliação de qualidade de serviços de dispensação entre 1980 e 2000, pôde elencar somente um trabalho que utilizou uma abordagem qualitativa. Nesse sentido, pode-se inferir que, a exemplo de outras áreas da literatura médica, a investigação qualitativa tem ganhando espaço nos últimos anos²³.

Entretanto, apesar da fragilidade metodológica, representada pela ausência da descrição pormenorizada do contexto, local, forma de convite, e condições nas quais empreendeu-se as entrevistas, requisitos para a comunicação de estudos de abordagem qualitativa, bem como da escolha por entrevistas tomadas à distância, haja vista que essa modalidade já que exclui a linguagem não verbal e limita a troca empática de entrevistador e entrevistado, com prejuízo à profundidade das respostas^{24,25}, os trabalhos levantados para exemplificar a utilização da abordagem qualitativa na dispensação de medicamentos ainda evocam conceitos pertinentes, sobretudo à realidade brasileira.

Nesse sentido, é relevante a menção à especificidade dos serviços objetos de avaliação dos trabalhos incluídos. Notadamente, a sua maioria apresenta a busca por perspectivas em locais e formas não convencionais de dispensação de medicamentos. Menciona-se serviços direcionados à veteranos de guerra²⁶, serviços que oferecem dispensação sincronizada²⁷, serviços que provem, de forma emergencial, medicamentos sujeitos à prescrição médica²⁸ e ainda perspectivas da dispensação realizada por outros profissionais²⁹. De fato, se esses contextos diversos limitam a comparação direta de desfechos e conclusões, bem como a extrapolação desses, por outro lado, aponta o potencial de abordagens qualitativas para exploração em profundidade das diversas opiniões presentes nos contextos particulares. Logo, ainda que as dimensões subjetivas da dispensação de medicamentos peçam por métodos capazes de lidar com tal subjetividade, quando há restrição a contextos circunscritos, abordagens qualitativas tornam-se particularmente úteis.

Refe- rência	Objetivo	Sujeitos participantes	Contexto serviço analisado	do	Conclusões e achados
WARHO- LAK, <i>et al</i> 2017 ³⁰	Analisar a perspectiva de clientes de farmácias sobre características valorizadas em estabelecimentos.	Usuários de farmácias comunitárias em diferentes estados, atendidos por um mesmo programa de reembolso.	Dispensação de medicamentos em drogarias privadas americanas, sem menção à técnica ou método utilizado para dispensação.		Evidenciou-se a formação de um vínculo entre usuário e estabelecimento, na medida em que os participantes relatam não tencionar a procurar outro estabelecimento se houver satisfação com os serviços prestados.
GELLAD, <i>et al</i> 2017 ²⁶	Examinar o uso de serviços de dispensação em um contexto específico: atendimento à veteranos de guerra. Investiga ainda barreiras e facilitadores ao serviço implantado.	Farmacêuticos comunitários, ligados à estabelecimentos que atendem veteranos de guerra por meio de um programa governamental.	Dispensação de medicamentos à veteranos de guerra, inscritos em programa governamental, sem menção à técnica ou método utilizado para dispensação.		Notou-se, a preocupação de farmacêuticos com os aspectos burocráticos do programa que, em sua perspectiva, provocava sobrecarga de trabalho, dificultava a comunicação efetiva entre farmacêuticos e prescritores e, conseqüentemente, penaliza a agilidade, eficiência e acesso aos medicamentos dispensados.
KRUMME <i>et al</i> , 2016 ²⁷	Avaliar a estrutura e prevalência de serviços de dispensação nos quais medicamentos diversos são retirados em uma visita única ao estabelecimento (dispensação sincronizada).	Funcionários envolvidos na criação e/ou condução de serviços de dispensação sincronizada. Sem especificação sobre cargo ou atuação nestes cenários.	Dispensação de vários medicamentos à pacientes polimedicados em uma única visita, a partir da sincronização eletrônica da datas de retiradas ao longo do tempo.		Elucidou-se que a dispensação sincronizada requer amparo tecnológico para gerir as informações, bem como a necessidade de adesão do farmacêutico à proposta e requer a oferta de cuidado integrado, tanto aos demais serviços da farmácia, quanto ao médico assistente.
KAHN <i>et al</i> , 2015 ³¹	Examinar os fatores relacionados ao acesso à triptanas, na perspectiva de médicos, farmacêuticos e pacientes.	Farmacêuticos, médicos e usuários de triptanas.	Dispensação de medicamentos em farmácias do sistema de saúde pública do Canadá, sem menção à técnica ou método utilizado para dispensação.		A despeito dos aspectos logísticos da utilização dos medicamentos, evidenciou-se um potencial intrinsecamente educador do farmacêutico, tanto ao paciente, quanto ao prescritor, com repercussões tanto na ampliação do acesso, quanto nos desfechos do uso do medicamento, sobretudo na adesão à farmacoterapia.

MORECROFT <i>et al, 2015</i> ²⁸	Investigar a provisão emergencial de medicamentos sujeitos à prescrição por farmacêuticos.	Farmacêuticos, pacientes e profissionais diversos, reunidos em entrevistas em grupo.	Dispensação como forma de acesso a medicamentos tarjados, em situações atípicas, como forma de garantir o uso, mediante avaliação do farmacêutico.	A proposta mostrou-se capaz de melhorar a adesão a tratamentos crônicos, mas a falta de integração da farmácia à equipe assistencial limitou a eficiência desse. Ademais, evidenciou-se pouca convergência nos discursos de pacientes e farmacêuticos, e a preocupação destes últimos na transformação do expediente emergencial em regra.
FOSTER & MCINTYRE, 2012 ²⁹	Comparar diferentes aspectos de diferentes modelos de dispensação de medicamentos antirretrovirais: por farmacêuticos, supervisionados por farmacêuticos e por enfermeiros.	Pacientes atendidos nos diferentes serviços testados.	Dispensação de antirretrovirais em serviços públicos de saúde, dedicadas ao cuidado ao paciente soropositivo, sem menção à técnica ou metodologia para dispensação.	Confirmou-se preferência pelo modelo que oferece maior privacidade no desenrolar das atividades da dispensação, evidenciada por passagens que revelam o medo da estigmatização advinda do uso de antirretrovirais e pela necessidade de ambiente propício à liberdade de comunicação entre as partes.

Quadro 01: resumo dos artigos selecionados para ilustrar avaliações de abordagem qualitativa de serviços de dispensação de medicamentos.

Ainda nessa perspectiva, esses contextos particulares explorados nessas avaliações convergem com para ressignificar a dispensação de medicamentos. Como exemplo, pode-se mencionar o trabalho de KRUMME, 2016²⁷, cujo objeto de análise é um serviço de dispensação sincronizada de medicamentos, definido pelos autores, como uma dispensação repensada de forma a permitir que medicamentos prescritos à diversas condições clínicas, possam ser retirados em uma única visita ao estabelecimento. Essa perspectiva dialoga perfeitamente com a dinâmica da assistência farmacêutica no SUS, dado que a separação entre componentes, e consequente necessidade de buscar medicamentos diversos, em locais diferentes, pode prejudicar o itinerário terapêutico medicamentoso³². Nesse sentido, a oferta dos medicamentos necessários em um único local pode ser pertinente, inclusive como forma de estimular a adesão à farmacoterapia.

Nesse prisma, os achados de KRUMME, 2016²⁷ oferecem facilitadores e limitadores para a implantação e execução de serviços dessa natureza que, embora colhidos em um contexto diverso à realidade brasileira, podem servir de fundamentação teórica para a oferta desses no SUS. Com efeito, menciona-se a necessidade da adesão do farmacêutico à proposta, baseada na atenção às necessidades dos pacientes, operacionalizada por recursos tecnológicos que permitam acessar e identificar oportunidades de integrar e reforçar a adesão a outros serviços da própria farmácia, como o aconselhamento, revisão da farmacoterapia ou ainda o acompanhamento farmacoterapêutico, quando conveniente. Por conseguinte, todos esses conceitos convergem com aqueles mencionados por outros autores^{11,16} e, em última instância, correlacionam-se com a qualidade em dispensação de medicamentos.

Ademais, um dos facilitadores, apontado por KRUMME *et al*, 2016²⁷ e que versa sobre a necessidade de engajamento do farmacêutico merece particular menção. De fato, apontou-se que, quando há resistência à implantação ou execução do serviço, os resultados tendem a ser mais demorados, o que direciona para a necessidade de sensibilização dos farmacêuticos designados à função. Essa conclusão remete ao próprio esforço para ressignificação da dispensação como serviço e

é, em última análise, um esforço para que o farmacêutico comunitário ressignifique sua prática cotidiana, como expostomesmo por ARRAIS *et al*, 2007³³.

Do mesmo modo, os achados de GELLAD *et al*, 2017²⁶ abordam características pertinentes à prática brasileira, particularmente no contexto do SUS, na medida em que traz, nos discursos dos farmacêuticos entrevistados, a preocupação e o peso das atividades burocráticas para a qualidade da dispensação de medicamentos. Embora a validação técnica da prescrição, representada pela conferência de seus aspectos documentais, seja intrínseca à dispensação^{11,13}, não se pode negar que a interposição de múltiplas etapas nessa validação é prejudicial, sobretudo porque toma tempo excessivo. Ademais, nas farmácias públicas brasileiras, a validação documental das prescrições soma-se às atividades de provisão e demais atividades de gerenciamento da farmácia, culminando na supervalorização das atividades técnico-gerenciais sobre aquelas relacionadas à gestão clínica do medicamento, a qual configura uma atividade assistencial fundamentada no processo de cuidado ao paciente, inclusive a dispensação de medicamentos.

Não obstante, os referidos temas levantados por KRUMME *et al*, 2016²⁷, sugerem potenciais estratégias para correção do desequilíbrio organizacional, representado pela estima desproporcional às atividades administrativas da farmácia. Por certo, os participantes mencionam a necessidade de suporte tecnológico para viabilizar o seguimento de pacientes e identificação de oportunidades no contexto do serviço analisado, sem sacrifício de outras atividades. Nesse sentido, há concordância com o que sugere CARDOSO *et al*, 2016¹⁶, para o qual a conjugação dos processos necessários à dispensação a *softwares* gerenciais pôde viabilizar a implantação de uma abordagem sistemática de dispensação de medicamentos.

Cabe ainda menção aos achados de WARHOLAK *et al*, 2017³⁰ que, ao entrevistar clientes de farmácias em diferentes estados norte-americanos, demonstrou haver a apreciação do cliente pelo vínculo com seu farmacêutico, expresso tanto pela satisfação em experimentar tal ligação, quanto na insatisfação de sua ausência, relatado pela falta de empatia e existência de noções pré-concebidas. De fato, a necessidade

de confiança no farmacêutico, como requisito às boas práticas de dispensação já foi demonstrado em farmácias universitárias¹⁶, e é mencionada em propostas de modelo de dispensação no SUS. Portanto, ao tomar-se a dispensação como uma sequência sistemática de processos, iniciado por uma entrevista, na qual o farmacêutico recolhe informações de saúde pertinentes à sua análise¹⁴, compreende-se que, quanto maior a empatia e confiança entre as partes, mais profunda e significativa é uma entrevista e, por extensão, mais fidedignas são as informações com as quais o farmacêutico trabalhará^{34,35}.

Ainda nesse sentido, o tema “privacidade” levantado pelos pacientes entrevistados por FOSTER & McINTYRE, 2012²⁹, é estabelecido como requisito, e corrobora com necessidade de vínculo e confiança, particularmente expresso na necessidade de estrutura capaz de proporcionar o contexto necessário para que esses sentimentos se estabeleçam. Dessa forma, o levantamento conduzido por LIEGE *et al*, 2017¹⁴ denuncia: aproximadamente 59% das farmácias públicas brasileiras oferecem atendimento por meio de guichês para atendimento em pé. Logo, exemplifica-se a partir desses achados, a repercussão subjetiva de aspectos estruturais de um serviço de dispensação.

Em outra perspectiva, MORECROFT *et al*, 2015²⁸, reflete sobre as características processuais de um serviço particular, baseado no fornecimento de medicamentos sujeitos à prescrição médica em circunstâncias emergenciais, a partir da solicitação de pacientes ou prescritores, com o objetivo de assegurar acesso e reforçar a adesão à farmacoterapia. Não obstante, as conclusões dos autores puderam apontar para uma falha no processo utilizado: a falta de mecanismos de comunicação entre farmacêuticos e médicos, de modo à compartilhar as informações levantadas nos atendimentos. Outrossim, esse achado converge com o método proposto por DÁDER, 2007³⁶, no qual a comunicação com o prescritor pode ser uma das modalidades de intervenção possíveis no contexto da dispensação de medicamentos. Logo, as conclusões do estudo de 2015, além de servir ao propósito de melhoria contínua no contexto do sistema de saúde estudado, reforça as concepções já publicadas e a necessidade de sistematização da dispensação como requisito a sua plena execução.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A dispensação de medicamentos, indubitavelmente, foi a primeira atividade baseada na interação direta do farmacêutico com o seu paciente. No entanto, a prática profissional, sobretudo no Brasil revela uma relutância singular na consolidação dessa atividade como um serviço farmacêutico e, portanto, para a popularização e divulgação dos benefícios individuais e coletivos que dela provém. Desse modo, a necessidade de investigar os motivos subjacentes a essa incongruência é necessária.

Nesse sentido, as pesquisas de abordagem qualitativa podem oferecer perspectivas não exploradas pelos métodos quantitativos convencionais e, a partir daí, apontar para possíveis soluções. De fato, os estudos levantados para exemplificar essa premissa, mostraram-se capazes de captar, por meio das opiniões de seus participantes, aspectos relevantes dos serviços pesquisados, cujos temas cobriram desde os aspectos estruturais, relacionais e processuais desses. Notadamente, a compreensão em profundidade, oferecida pelas conclusões dos estudos não só aumentam o volume de informação sobre o tema, mas possibilitam a melhoria contínua desses serviços, além de oferecem uma amostra do potencial subutilizado das pesquisas de abordagem qualitativa em dispensação de medicamentos.

REFERÊNCIAS

17. Ângela Esher, Elizabeth Moreira dos Santos, Rachel Magarinos-Torres TBA. Aids Building Evaluation Criteria : experts and user satisfaction with pharmaceutical delivery services for HIV/Aids. **Ciência Saúde Coletiva** [Internet]. 2012;17(1):203–2014.
8. Angonesi D, Rennó Unes Pereira M. Dispensação Farmacêutica: proposta de um modelo para a prática. **Cien Saude Colet**. 2011;16:3883–91.
33. Arrais PSD, Barreto ML, Coelho HLL. Aspectos dos processos de prescrição e dispensação de medicamentos na percepção do paciente: estudo de base populacional em Fortaleza, Ceará, Brasil. **Cad Saúde Pública**. 2007;23(4):927–37.
24. Boni V, Quaresma S. Aprendendo a entrevistar: como fazer entrevistas em Ciências Sociais. **Em Tese** [Internet]. 2005;2(3):68–80. Available from: http://www.emtese.ufsc.br/3_art5.pdf
f%5Cnhttp://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Aprendendo+a+entrevistar+:+como+fazer+entrevistas+em+Ciências+ Sociais#0
5. BRASIL. **Decreto no 20.377, de 8 de Setembro de 1931**. Aprova a regulamentação do exercício da profissão farmacêutica no Brasil. [Internet]. Diário Oficial da União. Seção 1. 14/09/1931. p. 14529 1931. Available from: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto/1930-1949/D20377.htm

6. **BRASIL. LEI NÚMERO 5.991, DE 17 DE DEZEMBRO DE 1973.** [Internet]. Diário da República. 1973. Available from: <https://dre.pt/application/file/67508032>
22. Caamaño F, Ruano A, Figueiras A, Gestal-Otero JJ. Data collection methods for analyzing the quality of the dispensing in pharmacies. **Pharm World Sci.** 2002;24(6):217–23.
16. Cardoso TC, Prudente LR. A dispensação como oportunidade para a identificação e prevenção de problemas relacionados a medicamentos. **Rev Bras Pesq Saúde.** 2016;18(2):129–35.
10. Farina SS, Romano-Lieber NS. Atenção farmacêutica em farmácias e drogarias: Existe um processo de mudança? **Saude e Soc.** 2009;18(1):7–18.
36. Faus Dáder MJ, Amariles Muñoz P, Martínez Martínez F. Atención Farmacéutica: conceptos, procesos y casos prácticos. 1a Edição. Barcelona, **Ergon**; 2008. 210 p.
11. Faus Dáder MJ, Amariles Muñoz P, Martínez Martínez F. Atención Farmacéutica: conceptos, procesos y casos prácticos. 2008. 210 p.
29. Foster N, McIntyre D. Economic evaluation of task shifting approaches to the dispensing of anti-retroviral therapy delivery. **Hum Resour Health** [Internet]. 2012;10(1):32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22974373>
9. Galato D, Alano GM, Trauthman SC, Vieira AC. A dispensação de medicamentos: uma reflexão sobre o processo para prevenção, identificação e resolução de problemas relacionados à farmacoterapia. **Rev Bras Ciências Farm** [Internet]. 2008;44(1990):465–75. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/rbcf/v44n3/a17v44n3.pdf>
26. Gellad WF, Cunningham FE, Good CB, Thorpe JM, Thorpe CT, Bair B, et al. Pharmacy Use in the First Year of the Veterans Choice Program: A Mixed-Methods **Evaluation.** **Med Care.** 2017;55(7):26–32.
21. Godoy AS. Introdução à Pesquisa qualitativa e suas possibilidades. **Rev Adm Empres - RAE.** 1995;35(2):57–63.
4. Gomes ML. Vendendo saúde! Revisitando os antigos almanaques de farmácia. **História, Ciências, Saúde-Manguinhos** [Internet]. 2006;13(4):1007–18. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-59702006000400012&lng=pt&tlng=pt
32. Guerin GD, Rossoni E, Bueno D. Itinerários terapêuticos de usuários de medicamentos de uma unidade de Estratégia de Saúde da Família. **Cien Saude Colet** [Internet]. 2012;17(11):3003–10. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232012001100017&lng=pt&tlng=pt
7. Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. [Internet]. Vol. 47, **American journal of hospital pharmacy.** 1990. p. 533–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2316538>
34. José B, Fontanella B, Preguntas ENDE, Por A, Salud LOSPDE. Data Collection in Clinical-Qualitative Research : Use of Non-Directed. 2006;14(5):812–20.
31. Khan S, Mascarenhas A, Moore JE, Knowles S, Gomes T. Access to Triptans for Acute Episodic Migraine: A Qualitative Study. **Headache.** 2015;55(S4):199–211.
27. Krumme AA, Isaman DL, Stolpe SF, Dougherty JS, Choudhry NK. Prevalence, Effectiveness and Characteristics of Pharmacy-Based Medication Synchronization Programs. **The American Journal of Managed Care.** 2016;22(3):179–86.
23. Kuper A, Reeves S, Levinson W. An introduction to reading and appraising qualitative re-

search. **BMJ** [Internet]. 2008 Aug 7 [cited 2018 Jul 29];337:a288. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18687727>

12. Lima-Dellamora E da C, Osorio-de-Castro CGS, Madruga LG dos SL, Azeredo TB, Lima-Dellamora E da C, Osorio-de-Castro CGS, et al. Utilização de registros de dispensação de medicamentos na mensuração da adesão: revisão crítica da literatura. **Cad Saude Publica** [Internet]. 2017;33(3):1–16. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2017000302001&lng=pt&tlng=pt

19. Luz TCB, Costa MES de S, Portes DS, Santos LBC e, Sousa SRA e, Luiza VL. Pharmaceutical Services in Primary Health Care: are pharmacists and users on the same page? **Cien Saude Colet** [Internet]. 2017;22(8):2463–74. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232017002802463&lng=en&tlng=en

35. Menéndez RG. Exigencias y trascendencia humanística de la entrevista médica. **Rev Cuba Med Gen Integr** [Internet]. 2004;20(5–6). Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252004000500015

20. Minayo MC de S, Sanches O. Quantitativo-qualitativo: oposição ou complementaridade? **Cad Saude Publica** [Internet]. 1993;9(3):237–48. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X1993000300002&lng=pt&tlng=pt

18. Minayo MC de S. Análise qualitativa: teoria, passos e fidedignidade. **Cien Saude Colet** [Internet]. 2012;17(3):621–6. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232012000300007&lng=pt&tlng=pt

28. Morecroft CW, Mackridge AJ, Stokes EC, Gray NJ, Wilson SE, Ashcroft DM, et al. Emergency supply of prescription-only medicines to patients by community pharmacists: A mixed methods evaluation incorporating patient, pharmacist and GP perspectives. **BMJ Open**. 2015;5(7).

25. Novick G. Is there a bias against telephone interviews in qualitative research? **Res Nurs Heal**. 2008;31(4):391–8.

2. Pimenta TS, Costa EA. Pharmaceutical practice in Bahia in the latter half of the 19th century. **Hist Ciencias, Saude - Manguinhos**. 2008;15(4):1013–23.

15. Sartor V de B, de Freitas SFT. Model for the evaluation of drug-dispensing services in primary health care. **Rev Saude Publica**. 2014;48(5):827–36.

1. Saturnino LTM, Perini E, Luz ZP, Modena CM. Farmacêutico : um profissional em busca de sua identidade. **Rev Bras Farm**. 2012;93(1):10–6.

3. Silva RR. Acreditação de Farmácias : a construção de um modelo. [Internet]. **Universidade de São Paulo**.; 2003. Available from: [http://www.institutofonte.org.br/sites/default/files/Silva_RS_Acreditacao das farmacias.pdf](http://www.institutofonte.org.br/sites/default/files/Silva_RS_Acreditacao%20das%20farmacias.pdf)

14. Silvana Nair Leite; Noemia Liege Maria da Cunha Bernardo; Juliana Álvares; Soeiro. AA-GJEACF de AAIAGKSCMG de OKOM, Soares. Serviço de dispensação de medicamentos na atenção básica no SUS. **Rev Saude Publica** [Internet]. 2017;51(51):1–10. Available from: http://www.scielo.br/pdf/rsp/v51s2/pt_0034-8910-rsp-S1518-51-s2-87872017051007121.pdf

13. Soares L, Diehl EE, Leite SN, Farias MR. A model for drug dispensing service based on the care process in the Brazilian health system. **Brazilian J Pharm Sci**. 2013;49(1):107–16.

30. Warholak TL, Patel M, Rosenthal M, West-Strum D, Ettienne EB, Nunlee-Bland G, et al. Patient perceptions of a pharmacy star rating model. **J Am Pharm Assoc** [Internet]. 2017;57(3):311–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.japh.2017.01.011>

DISPENSAÇÃO DE MEDICAMENTOS INAPROPRIADOS PARA IDOSOS COM CARDIOPATIAS

Jhully Márcia Pereira Aires¹, Marcela Forgerini², Denice Frota do
Lago¹, Patrícia de Carvalho Mastroianni², Nathalie de Lourdes
Souza Dewulf^f, Flavio Marques Lopes¹.

1. Universidade Federal de Goiás. Faculdade de Farmácia. Programa de Pós Graduação em
Assistência e Avaliação em Saúde. Laboratório de Pesquisa de Ensino e Serviços em Saúde -
LaPESS.

2. Universidade Estadual Paulista (UNESP). Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Programa
de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas. Campus Araraquara.
jhullymarcia@gmail.com

RESUMO

Introdução: Os idosos apresentam em sua maioria várias mor-
bidades, sendo o maior grupo consumidor de medicamentos, as alterações
fisiológicas decorrentes do envelhecimento, os tornam mais sensíveis à
ação dos fármacos, sendo assim a prescrição de medicamentos para este
grupo deve ser realizada cautelosamente e monitorada rigorosamente.
No momento da dispensação ferramentas de rastreio como Critérios de
Beers, *Screening Tool of Older Persons' Potentially Inappropriate Prescriptions*
(STOPP) e Consenso Brasileiro de Medicamentos Inapropriados para
Idosos devem ser utilizadas para auxiliar o trabalho do farmacêutico de
avaliar rigorosamente a prescrição para garantir a segurança ao pacien-
te. **Objetivo:** Elaborar uma ferramenta para auxiliar na dispensação de
medicamentos para idosos com cardiopatias, por meio da atualização
dos critérios do Consenso Brasileiro de Medicamentos Potencialmente
Inapropriados para Idosos. **Metodologia:** Atualização dos critérios
do sistema cardiovascular do Consenso Brasileiro de Medicamentos

Inapropriados para Idosos de acordo com as novas versões dos Critérios de Beers e de STOPP e revisão da literatura nos bancos de dados da PubMed/MedLine, LiLACS, Bireme, Web of Science e livros de farmacologia. **Resultados:** Os resultados obtidos possibilitam, no momento da dispensação, que o profissional realize de forma rápida e objetiva uma consulta às informações, que englobam desde o momento de recepção do paciente até a avaliação da farmacoterapia, utilizando o fluxograma de dispensação e o quadro de critérios de medicamentos potencialmente inapropriados para idosos. **Discussão:** Esta ferramenta de rastreio não deve ser utilizada de forma punitiva ao prescritor, mas como um instrumento para o farmacêutico certificar-se de que a melhor opção está sendo dispensada ao idoso. A dispensação é uma etapa estratégica de ajustes da terapia medicamentosa, e deve ser realizada de maneira ética, respeitando as legislações vigentes, atento as particularidades de cada paciente, proporcionando sempre que possível uma integração com a equipe multiprofissional de saúde, garantindo o melhor tratamento ao paciente, e melhor qualidade de vida.

Palavras-chave: Idosos. Medicamento potencialmente inapropriado. Dispensação. Serviço farmacêutico.

INTRODUÇÃO

O farmacêutico inserido no ciclo clínico da Assistência Farmacêutica possui papel fundamental ao realizar a dispensação de medicamentos, devendo este analisar, avaliar, intervir quando necessário, propiciar o acesso, e prover a orientação sobre o uso adequado e seguro do medicamento.^{1,2} Para auxiliar neste processo foi desenvolvida uma ferramenta de trabalho para otimizar a dispensação e assim garantir uma maior segurança ao paciente.

O envelhecimento populacional tem acarretado mudanças profundas nos modos de pensar e viver a velhice na sociedade, pois apesar de ser um processo biológico natural, o envelhecimento desencadeia alterações fisiológicas que influenciam na capacidade funcional do idoso, bem como o consequente aumento da prevalência de doenças

crônicas, sobretudo as que afetam o sistema cardiovascular, o que têm contribuído para a polimedicação, aumento da complexidade da terapia e o aumento dos problemas relacionados a medicamentos.^{3,4} Nesse contexto, é necessário destacar a necessidade de se adequar a esse novo perfil de pacientes, portanto, esta ferramenta irá abordar a dispensação de medicamentos potencialmente inapropriados para idosos.

Os idosos apresentam em sua maioria, múltiplas comorbidades, o que os torna o maior grupo consumidor de medicamentos, e em virtude das alterações fisiológicas decorrentes do processo de envelhecimento, como diminuição da água e massa muscular, aumento do tecido adiposo, redução das funções hepáticas e renais, este grupo etário torna-se significativamente mais susceptível aos eventos adversos a medicamento quando em comparação com as demais faixas etárias. Diante dessas particularidades que os idosos apresentam assegurar a segurança da farmacoterapia é o principal objetivo a ser alcançado.^{5,6}

A escolha da farmacoterapia mais adequada para o idoso é um trabalho meticuloso que exige conhecimento aprofundado em seus aspectos clínicos particulares, pois muitos medicamentos se tornam potencialmente inapropriados. Um medicamento é determinado como potencialmente inapropriado (MPI) quando os riscos de eventos adversos superam os benefícios, por apresentar redução da eficácia ou mesmo quando existem alternativas equivalentes e mais seguras para tratar a mesma condição clínica.⁷

Avaliar a prescrição feita para o idoso é uma das etapas cruciais, pois requer conhecimentos clínicos específicos que devem ser colocados em prática durante a dispensação, pois é na dispensação que o profissional farmacêutico realiza a avaliação das condições clínicas do paciente e da farmacoterapia prescrita, possibilitando, assim, identificar a existência de um medicamento potencialmente inapropriado.

As Boas Práticas Farmacêuticas de dispensação de medicamentos (RDC 57/2001)⁸ fundamenta a análise e a interpretação do receituário em três aspectos:

- Aspectos legais: receituário escrito à tinta, de forma legível e clara; nome e endereço do paciente; medicamento de acordo com a Denominação Comum Brasileira, forma farmacêutica, posologia, apresentação, administração e tempo de tratamento; assinatura e o número do Conselho Regional de Medicina do prescritor; e data, não podendo haver rasura ou emendas.
- Interpretação do Receituário: aspectos terapêuticos (farmacêuticos e farmacológicos); adequação ao indivíduo; contraindicações e interações; e aspectos legais, sociais e econômicos. O farmacêutico deverá entrar em contato com o profissional prescritor para esclarecer eventuais problemas que tenha detectado na prescrição, como contraindicação, identificação de interações medicamentosas potencialmente perigosas e incompatibilidade.
- E ainda, assegurar as condições de estabilidade do medicamento, embalagem e prazo de validade.

A presença dos MPI pode ser altamente prejudicial à saúde do idoso, aumentando o risco de hospitalizações, reações adversas que podem ser confundidas com o surgimento de novas doenças, acarretando no aumento do número de medicamentos prescritos e podem ser letais ao idoso.⁹

Frente à necessidade de avaliar e adequar a prescrição para idoso algumas ferramentas de rastreio foram criadas com base em critérios explícitos, como os Critérios de Beers, *Screening Tool of Older People's* (STOPP) e o Consenso Brasileiro de Medicamentos Potencialmente Inapropriados para Idosos que são listas de medicamentos classificados como inapropriados em certas condições ou situações específicas. Estas são as ferramentas de rastreio mais conhecidas e utilizadas. O consenso nacional de MPI para idosos foi publicado em 2016, e elaborado com base nas versões de 2012 e 2008 dos critérios de Beers e STOPP, com a finalidade de ser utilizado como uma ferramenta nacional de rastreio de MPI. Há 118 critérios agrupados de acordo com os sistemas fisiológicos

divididos em um grupo de 75 medicamentos que devem ser evitados dependendo da condição clínica do idoso e 43 que devem ser evitado independente da condição.¹⁰

Neste capítulo foram atualizados os critérios pertencentes ao sistema cardiovascular e eles podem ser consultados no quadro 1, e adicionados na rotina de dispensação como uma ferramenta de rastreio e adequação da farmacoterapia do idoso.

METODOLOGIA

O Fluxograma do serviço farmacêutico de dispensação de medicamentos para idosos foi elaborado com base em artigos científicos, manuais e diretrizes do Conselho Federal de Farmácia sobre dispensação de medicamentos para demonstrar as etapas a serem seguidas neste serviço clínico. O quadro de medicamentos potencialmente inapropriados para idosos com cardiopatias foi produzido com base nos critérios do Consenso Brasileiro de Medicamentos Inapropriados para Idosos e atualizado de acordo com os critérios de Beers 2015, *Screening Tool of Older People's* (STOPP) versão 2014, livros de farmacologia e os boletins do Instituto para Práticas Seguras no uso de medicamentos, Revisões conduzidas para a identificação sistemática e comparação entre as ferramentas de avaliação publicadas^{9,11,12} e artigos científicos.

A revisão da literatura foi realizada nos bancos de dados PubMed/MedLine, LiLACS, Bireme, *Web of Science* utilizando os descritores em saúde: idosos, medicamento potencialmente inapropriado, dispensação e serviço farmacêutico. Foram incluídos artigos publicados no período de 2012 a 2018 que abordavam as informações sobre as etapas da dispensação, alternativas terapêuticas seguras para idosos cardiopatas em inglês e português.

RESULTADOS/DISCUSSÃO

A dispensação de medicamentos é um ato privativo do farmacêutico e um serviço clínico que, portanto exige do farmacêutico atitude ativa e formação clínica. Deve ser uma etapa bem sistematizada, rápida

e pratica de forma a solucionar a demanda do paciente, seja de forma imediata dispensando o medicamento ou reencaminhando ao profissional que lhe forneceu a prescrição caso algum problema relacionado ao medicamento seja identificado. O farmacêutico deve avaliar a prescrição, e para a avaliação clínica pode utilizar ferramentas para auxiliar o seu trabalho e garantir maior segurança ao paciente. É necessário analisar todos os medicamentos prescritos e relacioná-los aos problemas e condições de saúde do paciente idoso, considerando ainda outros fatores que possam comprometer a eficácia do tratamento, além de propiciar todas as informações para que o idoso utilize o medicamento da forma correta.¹

No momento em que o paciente chega à farmácia e apresenta a prescrição, o farmacêutico deverá identificar se é o próprio paciente que está na farmácia, seu cuidador, ou familiar responsável, pois esta informação irá direcionar a forma como as informações sobre o medicamento serão repassadas. O farmacêutico deve realizar uma rápida e objetiva entrevista a fim de coletar algumas informações como sexo, idade, patologias, hábitos de vida, verificar se o paciente sabe a finalidade do tratamento, se trata de um início ou continuação do tratamento, pois essas informações são relevantes para a avaliação da medicação a ser dispensada. Caso seja um paciente que já utiliza o medicamento deve-se averiguar se os objetivos da farmacoterapia foram atingidos, ou se houve algum problema relacionado ao medicamento para ofertar um novo serviço farmacêutico ou reencaminhá-lo ao prescritor.¹³

Com os dados obtidos na entrevista, o farmacêutico deve realizar a interpretação do receituário, nesta etapa pode utilizar bancos de informação sobre o medicamento e ferramentas de rastreio, e as intervenções farmacêuticas devem ser registradas. Na entrevista o farmacêutico avalia se o medicamento é adequado, necessário e se a posologia é adequada. Caso não haja nenhum problema com o medicamento, ele pode ser dispensado e o farmacêutico fornece orientações sobre a posologia, uso e armazenamento seguro, bem como sobre as possíveis interações medicamentosas e com alimentos e reações adversas, as orientações devem ser realizadas de acordo com as necessidades de cada paciente.¹⁴

A seguir a figura 1 mostra um fluxograma do serviço clínico de dispensação que pode ser utilizado na rotina de dispensação, traz as etapas principais da dispensação e a conduta a ser tomada pelo farmacêuti-

co ao identificar uma prescrição inapropriada utilizando os critérios de medicamentos inapropriados para idosos descritos no quadro 1.

Um medicamento quando classificado como inapropriado, não significa que não poderá ser prescrito ou utilizado, mas é importante atentar-se a um monitoramento desse uso. O prescritor ao avaliar o estado de saúde do paciente irá analisar se a medicação em uso será mantida e se não houver alternativas e for necessária a utilização de um medicamento considerado como MPI, o farmacêutico deverá encaminhar o paciente ao acompanhamento, inserir lembretes sobre os eventos adversos no prontuário para realizar o monitoramento e orientar o paciente a respeito de sinais aos quais deve se atentar para identificar as possíveis reações adversas ao medicamento e como proceder diante delas.⁷

Estas listas de medicamento não devem ser utilizadas de forma punitiva ao prescritor, mas como um material de consulta para o farmacêutico certifica-se de que a melhor opção está sendo dispensada ao idoso. O farmacêutico deve estar inserido na equipe de saúde desenvolvendo ações de promoção, proteção e recuperação da saúde, sempre trabalhando de forma a garantir a harmonia entre a equipe, sempre tendo a segurança do paciente como principal meta e de forma que gestão clínica do medicamento, não seja finalizada quando se encerrar a dispensação, mas que sejam acompanhados os progressos obtidos com a terapia.²

O uso racional do medicamento requer um processo de trabalho bem estruturado entre a equipe de saúde, onde o prescritor é o responsável por eleger qual o esquema terapêutico irá melhor atender as necessidades de seu paciente, e o farmacêutico um importante cooperador da efetuação e ajuste do esquema terapêutico, fornecendo suporte ao paciente monitorando seus resultados e o auxiliando, pois assim há uma maior possibilidade de se ocorrer uma retroalimentação das informações para que o tratamento terapêutico se mantenha organizado e seguro.¹⁵

É importante ressaltar que a dispensação é uma etapa estratégica de ajustes da terapia medicamentosa às necessidades do paciente, e que o farmacêutico deve realizá-la de maneira ética, respeitando as legislações vigentes, atentos as particularidades de cada paciente, proporcionando sempre que possível uma integração com a equipe multiprofissional de saúde, no intuito de garantir o melhor tratamento ao paciente, propor-

cionando assim, melhor qualidade de vida, pois isso vincula o paciente ao profissional e o faz ser reconhecido como agente do cuidado e a farmácia como um estabelecimento de saúde que conta com profissional capacitado para atender as demandas dos pacientes.¹⁶

Este capítulo possibilita, no momento da dispensação, que o profissional realize de forma rápida e objetiva uma consulta a informações, que englobam desde o momento de recepção do paciente até a avaliação da farmacoterapia, bem como alertas de preocupação com o uso de um medicamento, o que contribuirá para a boa prática de dispensação de medicamentos, o uso racional e a melhoria da qualidade de vida dos pacientes idosos que utilizam medicamentos para o tratamento de doenças que afetam o sistema cardiovascular.

As ferramentas apresentadas servem como um instrumento para o desenvolvimento do raciocínio clínico, e que todo serviço farmacêutico tem o paciente como cerne, e que expandir o cuidado a saúde pode possibilitar maior efetividade na resolução dos problemas relacionados aos medicamentos e com isso criar novos indicadores de saúde.

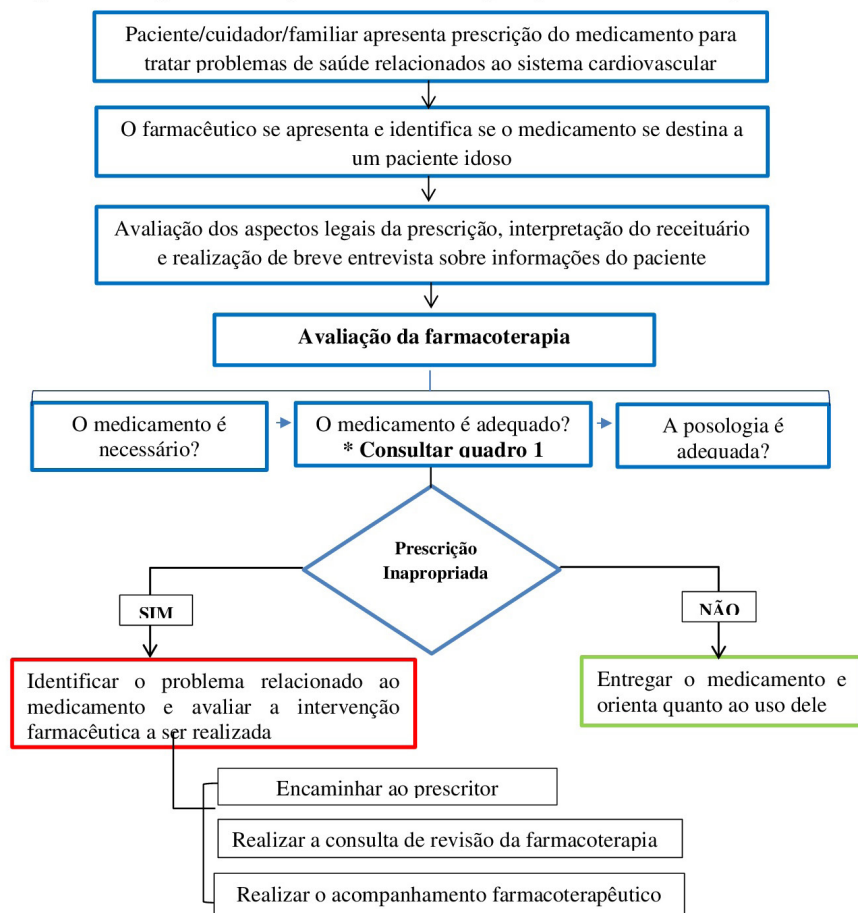


Figura 1. Fluxograma do serviço farmacêutico de dispensação de medicamentos para idosos.

Fonte: Elaborado pelos autores

MEDICAMENTOS INAPROPRIADOS	CRITÉRIO/JUSTIFICATIVA DA INADEQUAÇÃO	EQUIVALENTES TERAPÊUTICOS SEGUROS/MANEJO CLÍNICO ^{7,10,12,17,18,19,20,21}
Bloqueadores Periféricos Alfa-1 (Doxazosina, Fenoxibenzamina, Labetalol, Prazosina e Terazosina)	Não é a classe terapêutica de primeira linha recomendada para o tratamento de Hipertensão Arterial; Alto risco de hipotensão ortostática sintomática e bradicardia; Aumenta o risco de recorrência da síncope miccional.	Substituir por: Losartana potássica ou Olmesartana. Ou associar a um betabloqueador para diminuir a bradicardia.
Alfa Agonistas de Ação Central (Clonidina, Guanabenzono, Guanfacina, Metildopa ^a , Moxonidina, Reserpina (maior que 0,1 mg/d), Rilmenidina)	Não é a classe terapêutica de primeira linha recomendada para o tratamento de Hipertensão Arterial; Geralmente são pouco tolerados pelos idosos; Risco altíssimo de eventos adversos no Sistema Nervoso Central; Pode intensificar os sintomas de depressão no idoso ^a ; Pode causar Bradicardia e Hipotensão ortostática, Vertigem, Tontura e Cefaleia.	Substituir por: Anlodipino, Diltiazem, Enalapril, Hidroclorotiazida 12,5 mg, Losartana potássica, Metoprolol, Nifedipino ou Verapamil.
Antiarrítmicos Classe Ia (Disopiramida, Procainamida, Quinidina) Antiarrítmicos Classe Ic (Flecainida, Propafenona)	Potente efeito inotrópico negativo, consequentemente, pode provocar insuficiência cardíaca; Possuem também intensa ação anticolinérgica (xerostomia, retenção urinária, visão embaçada e constipação).	Substituir por: Atenolol, Caverdilol, Esmolol, Propranolol, Metoprolol ou Verapamil.
Ácido Acetilsalicílico em doses maiores que 150 mg/dia.	Aumenta o risco de hemorragia e não possui aumento de eficácia.	Utilizar: Doses inferiores a 150 mg/dia

<p>Antiarrítmicos Classe III (Amiodarona^b ou Sotalol)</p>	<p>Apresentam pouca eficácia em idosos; Podem provocar distúrbios na tireoide, pulmonares e prolongamento do Intervalo QT^{**}; São eficazes para manter o ritmo sinusal, porém possui mais eventos adversos que os outros antiarrítmicos usados para tratar fibrilação.</p>	<p>Substituir por: Caverdilol, Diltiazem, Metoprolol, Nebivolol ou Propranolol.</p> <p>Utilizar em doses baixas ou de manutenção, tal como 200 mg/48h^b.</p>
<p>Beta bloqueadores (Acebutolol, Atenolol, Bisoprolol, Carvedilol^c, Esmolol, Labetalol^c, Metoprolol, Nadolol^c, Pindolol^c, Propranolol^c, Timolol^c)</p>	<p>Inapropriados quando em combinação com Diltiazem ou Verapamil, pois podem causar bloqueio cardíaco; Inapropriados em idosos com bradicardia (<50bpm/minuto), bloqueio cardíaco completo ou grau II devido poderem elevar o risco de bloqueio cardíaco completo ou assistolia; Estes fármacos são betabloqueadores não seletivos, portanto atuam nos receptores β_2 presentes no pulmão assim não são indicados em idosos com doença pulmonar obstrutiva crônica e asma pois aumenta o risco de broncoespasmos^c; Em idosos com Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 com recorrência de hipoglicemia camuflam os sintomas da hipoglicemia.</p>	<p>Utilizar Diltiazem ou Verapamil em idosos asmáticos ou com DPOC.</p> <p>Em idosos diabéticos, insulino dependentes ou não, recomenda-se: Anlodipino, Diltiazem, Enalapril, Nifedipino ou Verapamil.</p>
<p>Bloqueadores dos canais de cálcio (Diltiazem, Verapamil, Nifedipino de liberação imediata^d)</p>	<p>Em idosos com Insuficiência Cardíaca grau III ou IV de NYHA (New York Heart Association), podem aumentar a retenção de fluidos e agravar o quadro clínico^d; Maior potencial para causar hipotensão, isquemia miocárdica e constipação.</p>	<p>Substituir por: Anlodipino ou Felodipino.</p>

<p>Digoxina em doses maiores que 0,125 mg/dia.</p>	<p>Com o envelhecimento o <i>clearance</i> renal é reduzido, podendo aumentar os riscos de eventos tóxicos (intoxicação digitalica); Evitar utilizar para tratar a insuficiência cardíaca com função sistólica ventricular normal, pois, não há indícios claros de benefícios; O uso na insuficiência cardíaca pode estar associado ao aumento do risco de hospitalização e mortalidade em idosos.</p>	<p>Optar por: Carvedilol e/ou reduzir a dose nos estágios IV ou V da doença renal crônica.</p>
<p>Diuréticos de alça (Ácido etacrínico, Bumetanida, Furosemda, Piretanida, Torasemida)</p>	<p>Inapropriados para tratar edema de tornozelo sem indícios clínicos de insuficiência cardíaca, renal ou hepática, pois não há evidência de eficácia; Como monoterapia de primeira escolha para hipertensão, existem terapias mais seguras e eficazes; Podem exacerbar a incontinência urinária, principalmente em idosos.</p>	<p>Optar por elevar os membros inferiores ou utilizar meias compressivas.</p>
<p>Diuréticos tiazídicos (Bendroflumetiazida, Clorotiazida, Hidroclorotiazida, Hidroflumetiazida, Clortalidona, Indapamida)</p>	<p>Inapropriados nas condições abaixo pelo risco de exacerbá-las: Hipopotassemia (K^+ sérico < 3.0 mmol/l) Hiponatremia (Na^+ sérico <130 mmol/l) Hipercalcemia (Ca^+ corrigido >2,65 mmol/l) Antecedente de gota;</p>	<p>Utilizar: Diuréticos de alça (nos casos de hipercalcemia), diuréticos poupadores de potássio (nos casos de hipopotassemia) ou nos casos de hiponatremia diminuir a dose.</p>
<p>Diuréticos antagonistas da aldosterona (Espironolactona >25 mg/dia^e e Espirenona)</p>	<p>Inapropriada para idosos com insuficiência cardíaca ou Clearance de creatinina <30 mL/minuto^e. Elevam o risco de hiperpotassemia grave (K^+ >6.0 mmol/l). Principalmente em uso simultâneo com fármacos poupadores de potássio (Amilorida e Triantereno), anti-inflamatórios não esteroides, Inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECAs) e Antagonistas dos receptores de angiotensina II (ARA II).</p>	<p>Utilizar desde que monitore os níveis de potássio a cada seis meses.</p>

<p>Inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs) (Captopril, Cilazapril, Enalapril, Lisinopril, Quinapril, Ramipril, Trandolapril) Antagonistas dos receptores de angiotensina II (ARA II) (Candesartana, Losartana, Olmesartana, Telmisartana, Valsartana)</p>	<p>Inapropriados em idosos com hipercaliemia/ hiperpotassemia, pois agravam o quadro.</p>	<p>Substituir por: Beta bloqueadores ou diuréticos de alça ou ajustar a dose, adotar uma dieta pobre em potássio e monitorar os níveis pressóricos.</p>
<p>Inibidores da fosfodiesterase 5 (Sildenafil, Tadalafila, Vardenafila)</p>	<p>Inapropriado em casos de Insuficiência cardíaca severa concomitante a hipotensão (tensão arterial sistólica menor que 90 mmHg); Quando associados a tratamento com nitratos para angina (Risco de colapso cardiovascular)</p>	<p>Recomenda-se: Não associar aos nitratos Isossorbida e Nitroglicerina para tratar angina. Para o tratamento da angina avaliar a existência de doença concomitante para escolha do fármaco adequado.</p>
<p>Ticlopidina</p>	<p>Causa tontura;</p>	<p>Utilizar: Ácido acetilsalicílico até 150 mg/dia, Clopidogrel ou Prasugrel.</p>
<p>Benzodiazepínicos (Longa ação: Bromazepam, Clordiazepóxido, Clobazam, Clonazepam, Clorazepato, Diazepam, Flurazepam, Flunitrazepam, Halazepam, Nitrazepam, Nordazepam, Quazepam, Prazepam, Tetrazepam). (Curta e intermediária ação: Alprazolam, Estazolam, Lorazepam, Oxazepam, Temazepam, Triazolam).</p>	<p>Aumento do risco de comprometimento cognitivo, delírio, quedas, fraturas e acidentes automobilísticos;</p>	<p>Recomenda-se a substituição dos benzodiazepínicos de longa duração pelos os de curta. Nota-se que o Midazolam não é citado em nenhuma ferramenta de Medicamentos Potencialmente Inapropriados. Manejo não farmacoterapêutico da condição clínica.</p>

*Critérios do Consenso Brasileiro de Medicamentos Inapropriados para Idosos atualizados de acordo com os critérios de Beers 2015, Stopp 2014 e Varallo 2014.^(7,12,17)

**Nota: Intervalo QT: parâmetro eletrocardiográfico que representa a duração da sístole elétrica (contração cardíaca).

REFERÊNCIAS

7. American Geriatrics Society. Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63(11):2227-46.
19. Brasil. Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos. Boletim ISMP. Medicamentos Potencialmente Inadequados para Idosos. 2017; 7(3): 1-8.
18. Bueno CS, Oliveira KR. Medicamentos Potencialmente Inapropriados para Idosos: Inclusão na Relação Municipal de Medicamentos Essenciais de Ijuí-RS. *Rev Context & Saúde* 2011;10(20):299-307.
13. Cardoso, TC et al. Serviço de dispensação: Apresentação de modelo estruturado em uma farmácia universitária. *Electronic Journal of Pharmacy.* 2015; 12(4): 73-86.
16. Conselho Federal de Farmácia. Manual de orientação ao farmacêutico: aspectos legais da dispensação. Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo. – São Paulo: CRF-SP, 2017.
- Conselho Federal de Farmácia. Resolução n. 357 de 20 de abril de 2001. Aprova o regulamento técnico das Boas Práticas de Farmácia. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil.* Brasília, 27 abr 2001.
- Conselho Federal de Farmácia. Serviços Farmacêuticos diretamente destinados ao paciente, à família, e à comunidade: Contextualização e arcabouço contextual. Brasília: 2016.
- Correr CJ, et al. Assistência farmacêutica integrada ao processo de cuidado em saúde: gestão clínica do medicamento. *Rev Pan-Amaz Saude* 2011; 2(3): 41-49.
15. Correr CJ. O medicamento enquanto insumo essencial das ações de saúde. In: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Cuidado farmacêutico na atenção básica; caderno 1. Serviços farmacêuticos na atenção básica à saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. p.38-53.
14. Ferreira TAM, Modesto ACF, Provin MP. Dispensação de medicamentos: Técnicas e métodos clínicos. Universidade Federal de Goiás. 2015.
20. Finkel R, Cubeddu LX, Clark MA. *Farmacologia Ilustrada.* 4ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2010. Unidade IV, Fármacos que afetam o sistema cardiovascular; p. 183-228.
9. Kaufmann CP, Tremp R, Hersberger KE, Lampert ML. Inappropriate prescribing: a systematic overview of published assessment tools. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014; 70(1): 1-11.
21. Michel T, Hoffman BB. Tratamento da isquemia miocárdica e da hipertensão. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. *As Bases farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman.* Porto Alegre: AMGH, 2012. p. 745-88. Capítulo 27.
- Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica. Cuidado Farmacêutico na Atenção Básica. Caderno 2: Capacitação para implantação dos serviços de Clínica Farmacêutica. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

Motter FR, Fritzen JS, Hilmer SN, Paniz É, Paniz VMV. Potentially inappropriate medication in the elderly: a systematic review of validated explicit criteria. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018 Jun;74(6):679-700.

17. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing*. 2015; 44(2): 213-8.

Oliveira MG, Amorim WW, Borja CR, Coqueiro HL, Gusmão LC, Passos LC. Consenso brasileiro de medicamentos potencialmente inapropriados para idosos. *Geriatrics, Gerontology and Aging*. 2016; 10(4): 1-14.

Ramos LR, Tavares NUL, Bertoldi AD, Farias MR, Oliveira MA, Luiza VL, Dal Pizzol TS, Arrais PSD, Mengue SS. Polypharmacy and Polymorbidity in Older Adults in Brazil: a public health challenge. *Rev Saude Pub*. 2016; 50(s.2).

Reeve E, Wiese MD, Mangoni AA. Alterations in drug disposition in older adults. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015;11(4):491-508.

Santos WSA. Prevalência e fatores associados à incapacidade funcional para atividades básicas da vida diária entre idosos de um centro de saúde da família do município de Goiânia-Go [Dissertação]. Goiânia: Universidade Federal de Goiás, Mestrado em Saúde Coletiva, Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação; 2013.

Varallo FR, Oliveira FM, Mastroianni PC. Safety assessment of essential medicines for elderly people: a bibliographic survey. *Braz. J. Pharm. Sci*. 2014 Jun;50(2): 270-284.

USO DE CORTICOSTEROIDE NO TRATAMENTO DE GLOMERULOESCLEROSE SEGMENTAR E FOCAL E DOENÇA DE LESÕES MÍNIMAS

Mayara Tobias da Costa Pires¹, Flávio Marques Lopes¹, Edna
Regina Silva Pereira¹

Programa de Pós-Graduação em Assistência e Avaliação em saúde. Faculdade de Farmácia.
Universidade Federal de Goiás.
mayaratobias.costa@gmail.com

RESUMO

Introdução: A primeira opção farmacoterapêutica para tratamento de síndrome nefrótica em pacientes com Glomeruloesclerose Segmentar e Focal e Doença de Lesões Mínimas são os corticoesteroides que além de apresentarem vários benefícios terapêuticos, também apresentam prejuízos que podem comprometer a saúde do paciente. **Objetivo:** descrever a Glomeruloesclerose Segmentar e Focal e Doenças de Lesões Mínimas abordando as manifestações clínicas, diagnóstico, tratamento e as características farmacológicas da prednisona e prednisolona determinando principalmente as vantagens e desvantagens do uso desses corticosteroides no tratamento de síndrome nefrótica em portadores dessas glomerulopatias. **Metodologia:** Foi realizado uma revisão de literatura através de buscas em livros didáticos e nas bases de dados: Periódicos Capes, Google Scholar, Pubmed e Scielo. Foram selecionados 17 artigos 2 livros e 1 diretriz. **Resultados:** Os resultados encontrados como principais vantagens dos corticoesteroides foram: indução da remissão da síndrome nefrótica, prevenção das complicações associadas a síndrome nefrótica, prevenção da doença renal crônica e melhor

custo comparado aos outros imunossupressores. As desvantagens encontradas foram: Uso prolongado, reações adversas a medicamentos tais como sinais e sintomas sendo leves ou graves e apresentação de resistência e dependência aos esteroides. **Discussão:** Apesar da farmacoterapia contribuir de maneira significativa para uma melhor qualidade de vida por meio dos seus efeitos terapêuticos, não se isenta de riscos. As reações adversas aos corticosteroides não são desprezíveis, mas existem esquemas terapêuticos que podem minimizar as manifestações prejudiciais ao paciente. Portanto, o acompanhamento farmacoterapêutico pode contribuir de maneira significativa para aumentar a qualidade de vida e a sobrevida do paciente.

Palavras-chave: Corticosteroide. Doença de lesões mínimas. Glomeruloesclerose segmentar e focal. Síndrome nefrótica.

INTRODUÇÃO

A Glomeruloesclerose Segmentar e Focal (GESF) e Doenças de Lesões Mínimas (DLM) são doenças glomerulares que apresentam como manifestação clínica principal a Síndrome Nefrótica (SN). A primeira opção farmacoterapêutica para tratamento de SN em pacientes com GESF e DLM são os corticoesteroides. A prednisona / prednisona apresentam vários benefícios terapêuticos, porém também apresentam prejuízos que podem comprometer a saúde do paciente.¹

Portanto, é importante que os profissionais de saúde voltados para a assistência conheçam mais sobre as glomerulopatias primárias GESF e DLM, e principalmente sobre o tratamento, onde será abordado características farmacológicas como a farmacodinâmica do corticosteroide em pacientes com SN. Esse capítulo tem como objetivo revisar principalmente as vantagens e desvantagens do uso de corticosteroide no tratamento de SN em portadores de GESF e DLM.

METODOLOGIA

Foi realizado uma revisão de literatura por meio de buscas em livros didáticos e nas bases de dados do Periódicos Capes, Google Scholar, Pubmed e Scielo utilizando as seguintes palavras-chave: corticosteroide; doença de lesões mínimas; glomeruloesclerose segmentar e focal; síndrome nefrótica. Foram encontrados 56 artigos, 3 livros e 1 diretriz. Após leitura foram selecionados os materiais que melhor abordavam os aspectos do objetivo proposto sendo, 17 artigos, 2 livros e 1 diretriz.

REVISÃO DE LITERATURA

GLOMERULOPATIAS

As glomerulopatias são doenças que acometem os glomérulos renais e podem ser primárias, quando originadas do próprio glomérulo ou secundárias quando causadas por doenças sistêmicas. Em ambas, de causa primária ou secundária a lesão glomerular se manifesta por sinais e sintomas clínicos como: proteinúria, hematúria, insuficiência renal, hipertensão arterial e edema.^{1,2}

Glomeruloesclerose Segmentar e Focal

A GESF é uma glomerulopatia causada por lesão podocitária.³ É reconhecida na biópsia renal por apresentar lesões escleróticas (fibróticas) nos glomérulos por meio de microscopia óptica que são focais quando alguns glomérulos são afetados, e segmentar quando possui um tufo glomerular afetado.⁴ Observando os glomérulos de forma segmentar, apresentam aumento da matriz mesangial, hiper celularidade, colapso de alça capilar, e depósitos de proteínas. Na microscopia eletrônica, os glomérulos normais apresentam podócitos volumosos com retração de processos podálicos e na imunofluorescência, apresenta IgM e C3.^{2,5}

DOENÇA DE LESÕES MÍNIMAS

A DLM, é caracterizada por alterações mínimas nos glomérulos.⁶ Na microscopia óptica, nota-se que os glomérulos são praticamente

normais, apresentando somente uma leve hipercelularidade mesangial e hipertrofia de podócitos. Na microscopia eletrônica, é possível observar apenas retração dos podócitos sem depósitos imunes.²

A DLM acomete adultos, mas é mais frequente em crianças.^{7,8} A ocorrência de progressão da DLM para GESF é motivo de controvérsias, mas é notório que essas doenças apresentam algumas características em comum tais como, as manifestações clínicas e as opções de tratamento.⁸

MANIFESTAÇÃO CLÍNICA

A SN é a manifestação principal das doenças glomerulares e é caracterizada pela presença de proteinúria, edema, hipoproteinemia e dislipidemia.^{5,6,9,10} A SN primária ou idiopática é a mais prevalente em crianças e adultos, sendo que em adultos a SN secundária ocorre em apenas 20 a 25% dos casos. Como causa da síndrome nefrótica idiopática em adultos destacam-se as glomerulopatias: GESF com prevalência de 35% e DLM com 33%.⁸ O diagnóstico de GESF e DLM de causa idiopática é realizado conforme manifestações clínicas e histológicas da SN.¹¹ Conforme apresentado no Quadro 1.

Glomerulopatia Idiopática	Características Clínicas e laboratoriais	Características Morfológicas
(GESF)	Hipertensão de início precoce; Hematuria; Insuficiência renal progressiva.	MO: Esclerose segmentar precoce em alguns glomérulos, com atrofia tubular; esclerose tardia da maioria dos glomérulos. IF: IgM, C3, Focal e segmentar. ME: Fusão dos processos podais, esclerose, hialinização.
(DLM)	Acomete mais crianças, sensível aos esteroides e ciclofosfamida na maioria dos casos; Função renal normal; sem hematuria; não progressiva.	MO: Normal IF: Negativa ou traços de IgM ME: Retração dos podócitos, sem depósitos imunes.

MO, microscopia óptica, IF, imunofluorescência, ME, microscopia eletrônica, GBM, membrana basal

Quadro 1. Manifestações clínicas e histológicas da síndrome nefrótica idiopática

Fonte: Adaptado de Riella MC. ¹¹

TRATAMENTO

As medidas específicas de tratamento tanto para GESF quanto para DLM a opção terapêutica é a prednisona / prednisolona, mas em caso de recidivas frequentes, como resistência ao tratamento, dependência devido uso de corticosteroides ou outros que limitem sua utilização, estão os inibidores de calcineurina e a redução da dose do corticosteroide.⁹ O micofenolato é uma opção de última escolha, recomendado caso o tratamento com os inibidores de calcineurina não seja tolerado ou apresente novas recidivas.¹¹

A Figura 1 apresenta o fluxograma de tratamento de SN em GESF e DLM e o Quadro 2 mostra o esquema terapêutico para SN em pacientes com GESF e DLM.

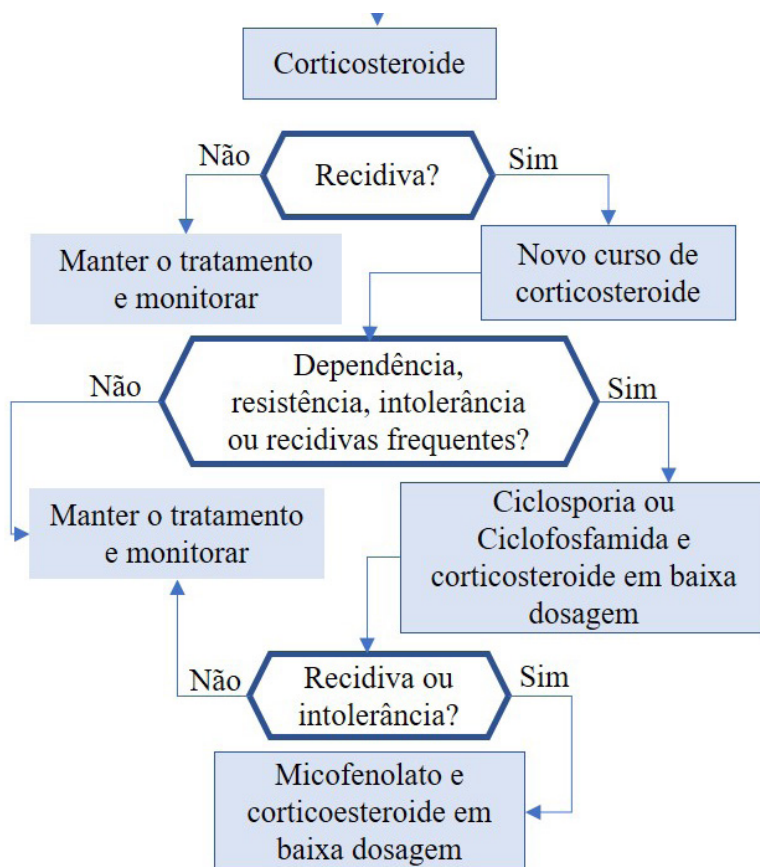


Figura 1. Fluxograma de tratamento da Glomeruloesclerose Segmentar e Focal (GESF) e Doença de Lesões Mínimas (DLM)

Fonte: Próprio autor

Alguns medicamentos são associados ao tratamento, tais como diuréticos para tratamento do edema, inibidores da enzima conversora da angiotensina para redução da proteinúria, estatinas para tratamento da dislipidemia.⁹ Os critérios de avaliação da resposta ao tratamento estão descritos no Figura 2.

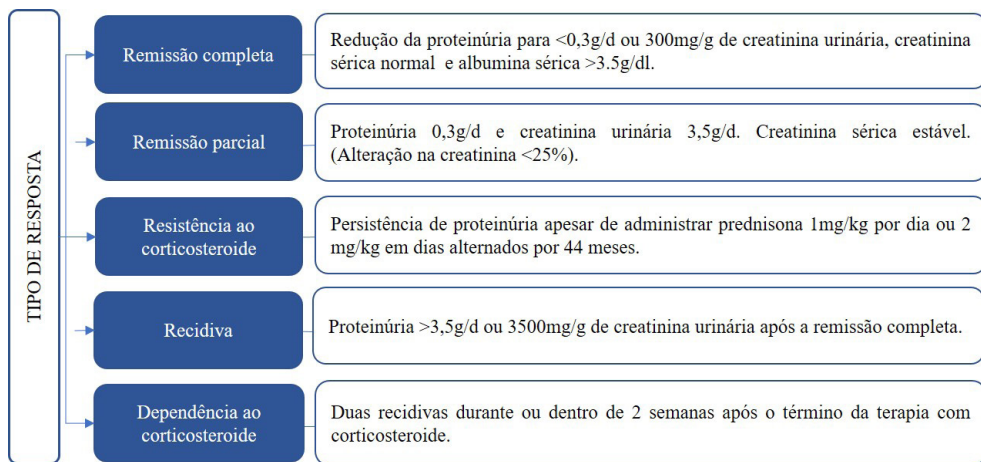


Figura 2. Resposta ao tratamento da Síndrome Nefrótica em Adultos.

Fonte: Próprio autor.

Tratamento Inicial
<u>Prednisona</u> : 1mg/kg/d (máximo 80 mg) ou 2mg/kg em dias alternados (máximo 120mg). Até a remissão completa (Mínimo 4 semanas e máximo 16 semanas). Após remissão completa reduzir a dose em 10 mg por 2 semanas até 0,15 mg/kg/dia, depois reduzir a dose a cada 2 a 4 semanas em 2,5 mg. Reduzir a prednisona durante 6 semanas no caso de GESF, mas para DLM reduzir lentamente a dose ao longo de 6 meses.
Recidivas frequentes / dependência ao corticosteroide
1. <u>Ciclofosfamida</u> (oral) curso único 2-2,5 mg/kg/d, conforme tolerado por 8 semanas . 2. Recidiva apesar do uso de ciclofosfamida ou em caso de gravidez. a) Dose inicial de <u>ciclosporina</u> 3-5 mg/kg/d (em duas doses iguais) b) <u>Tacrolimus</u> 0,05–0,1 mg/kg/d (em duas doses iguais). Após 3 meses de remissão estável, reduzir até alcançar o dosagem mínima e manter, por 1 a 2 anos 3. <u>Micofenolato de mofetil</u> 500–1000mg duas vezes ao dia por 1-2 anos no caso de intolerância aos corticosteróides, ciclofosfamida e / ou tacrolimus
Resistência ao corticosteroide
Tratamento 1 ou 2 + 3. 1. <u>Ciclosporina</u> : 3 a 5 mg/kg/d: em duas doses (nível alvo inicial de 125 a 175 ng /ml [104-146 nmol/l]); em caso de remissão, continuar o tratamento por 1 ano. Reduzir a dose de ciclosporina em 25% a cada dois meses. Se não houver remissão em 6 meses, interrompa o tratamento com ciclosporina. 2. <u>Tacrolimus</u> 0,1 a 0,2 mg/kg/d em duas doses (nível alvo inicial 5 a 10 ng/ml [6-12 nmol/l]); em caso de remissão, o mesmo conselho dado para ciclosporina. 3. <u>Prednisona</u> : 0,15 mg/kg/dia por 4 a 6 meses, depois reduzir ao longo de 4 a 8 semanas.

Quadro 2. Esquema farmacoterapêutico para SN em pacientes com GESF e DLM

Fonte: Próprio autor

CORTICOSTEROIDE

Para o tratamento da síndrome nefrótica é utilizado tanto a prednisona quanto a prednisolona, ambas são Glicocorticoides (GC) e possuem efeito equivalente, usadas na mesma dosagem.¹

A prednisona é o pró-fármaco da prednisolona e é bioativada pela enzima 11 β -hidroxiesteroide desidrogenase. A transformação de prednisona em prednisolona ocorre de forma rápida, e as concentrações plasmáticas das duas substâncias alcança seus picos em 0,5 a 3 horas após a administração indiferente entre pacientes com ou sem SN, portanto essa conversão não é influenciada pela presença de SN.¹²

MECANISMOS DE AÇÃO

Os GC são potentes drogas anti-inflamatórias e imunossupressoras e seu efeito pode ser mediada por mecanismos genômicos que implicam a ativação ou repressão de genes específicos que codificam proteínas anti-inflamatórias e pró-inflamatórias. A ação GC genômica pode ser caracterizada por um início lento da resposta por consequência da demora na transcrição e tradução de mRNA. Já os mecanismos não genômicos não influenciam a expressão gênica apresentando um início rápido com curta duração do efeito. O efeito consiste na inibição da função celular inflamatória, pois os mecanismos não genômicos da ação dos GC afetam diretamente as propriedades físico-químicas das membranas celulares, ou através de ligação dos receptores intracelulares ou de membrana dos GC.¹²

FARMACOCINÉTICA

ABSORÇÃO

A absorção dos GC ocorre na região proximal do jejuno.¹³ O pico plasmático é atingido em aproximadamente 30 a 180 minutos após a administração do fármaco com meia vida de 3 horas. A biodisponibilidade sistêmica varia de $84 \pm 13\%$ e $99 \pm 8\%$ de prednisona para prednisolona, mas a diferença está associada principalmente em dife-

renças interindividuais em vez da escolha de um ou outro.¹² A ingestão de alimentos pode retardar, mas não reduz a absorção.^{12,13} A presença de SN não influencia na absorção de prednisona e prednisolona, conforme Figura 3.¹²

DISTRIBUIÇÃO

Os GC possuem uma fração livre que é biologicamente ativa, não ligada a proteínas representando 10% do nível plasmático. Já a forma inativa, é composta pelas moléculas ligadas às proteínas, que 95% ligam-se a transcortina que é uma globulina de ligação de baixa capacidade em transporte e alta afinidade para GC. Se ligam a albumina apenas 5% das moléculas sendo estas de alta capacidade em transporte e baixa afinidade. Os GC sintéticos apresentam uma afinidade por proteínas plasmáticas diminuída aproximadamente 70% de ligação apresentando então, uma maior atividade biológica com maior possibilidade de efeitos adversos com doses menores.^{12,13}

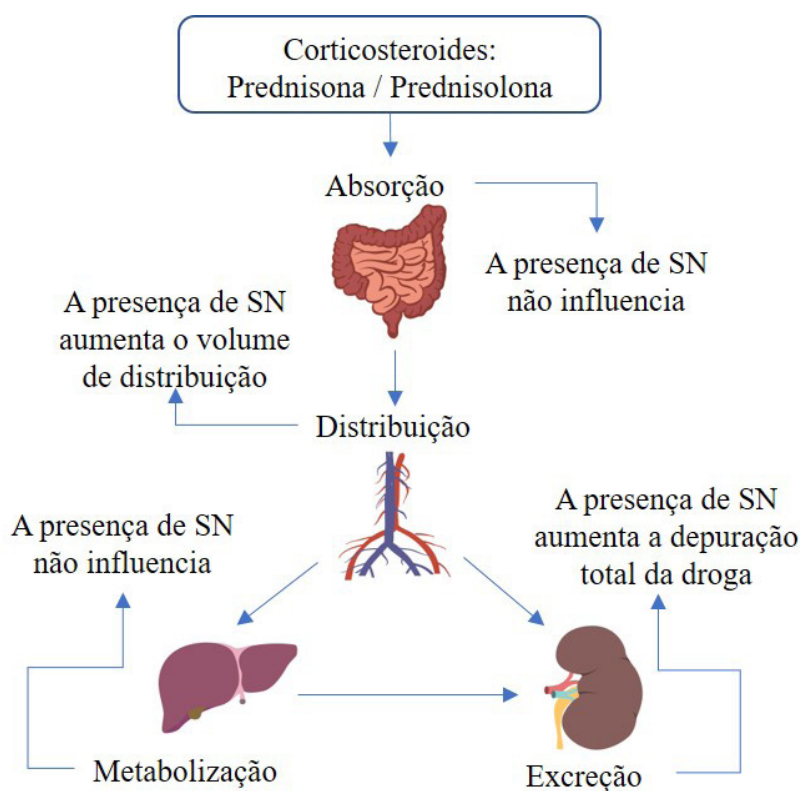
Em pacientes com SN há uma interferência na distribuição dos GC, pois apresentam uma diminuição da albumina sérica e de níveis de transcortina o que diminui a ligação proteica de prednisona e prednisolona. Portanto, quando a fração não ligada aumenta, devido à falta de proteínas de ligação, a droga é eliminada de forma mais rápida e o volume de distribuição da prednisolona total aumenta.¹²

METABOLISMO

Os GC são eliminados do corpo pelo metabolismo hepático envolvendo reações de fase I e fase II. A prednisona (forma inativa) é transformada em prednisolona (forma ativa) por meio da enzima 11-beta hidroxidehidrogenase. A administração de prednisolona é recomendada para pacientes com alteração severa da função hepática com possível alteração na enzima conversora. A presença de síndrome nefrótica não influencia no metabolismo de GC.¹²

EXCREÇÃO

Há excreção de substratos de drogas em bile e urina devido a presença de glicoproteína-P no fígado e rim. Em adultos a meia vida de eliminação corresponde a $3,3 \pm 1,3$ h para prednisona e $3,2 \pm 1,0$ h para prednisolona. Em pacientes com SN a depuração total de prednisolona aumenta proporcionalmente ao aumento da fração não ligada. A excreção renal de drogas inalteradas é de aproximadamente 2-5% para prednisona e 11-24% para prednisolona após a administração.¹²



Imagens. Freepic.com

Figura 3. Farmacocinética da administração de Prednisona e Prednisolona em pacientes com Síndrome Nefrótica

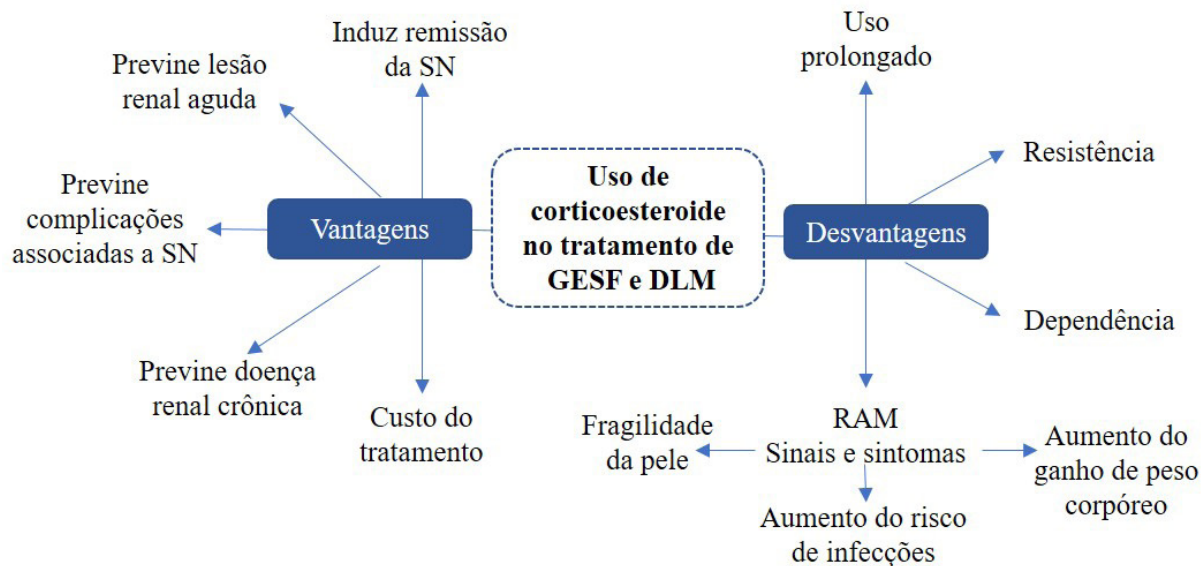
Fonte: Modificado de Schijvens AM, *et al.*¹²

RESULTADOS

A farmacoterapia é o principal método de estratégia de intenção no cuidado à saúde e provê benefícios significativos aos pacientes. Contudo, podem também causar danos, seja por riscos intrínsecos da ação farmacológica do fármaco ou relacionados ao uso inapropriado, levando a ocorrência dos denominados Eventos Adversos a Medicamentos (EAM).¹⁴ O EAM é definido pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como qualquer ocorrência médica indesejável que acometa um paciente que tenha administrado um produto farmacêutico e que não tenha necessariamente uma relação causal estabelecida com este tratamento.¹⁵

A Figura 4. Mostra as principais vantagens e desvantagens do uso de corticosteroides para o tratamento de síndrome nefrótica em pacientes com GESF e DLM.

As vantagens do tratamento com corticosteroides estão associadas a indução da remissão da SN por GESF em 25-50% das crianças e 28-74% dos adultos. Já por DLM a indução da remissão da SN é em 94% das crianças e 75% dos adultos. Previne lesão renal aguda e as complicações associadas a SN tais como infecção, eventos trombóticos, dislipidemia e aterosclerose acelerada e previne também, a Doença Renal Crônica (DRC). Além disso, o custo do tratamento com prednisona/prednisolona é mais acessível comparado com as outras opções terapêuticas.¹



RAM, reação adversa a medicamentos.

Figura 4. Principais vantagens e desvantagens do uso de corticosteróides no tratamento de GESF e DLM.

Fonte: Próprio autor.

Como desvantagem, o uso de corticoesteroides está associado a ocorrência de EAM. Um dos principais EAM são as Reações Adversas a Medicamentos (RAM), que é um EAM não-evitável que apresenta uma resposta nociva e não intencional a um produto farmacológico que ocorre em doses normalmente utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico, terapia da doença ou para restabelecimento, correção ou modificação da função fisiológica.¹⁵ As RAMs são reações frequentes e variam desde sintomas leves e reversíveis, até manifestações irreversíveis. Apesar de alguns sintomas como irritabilidade e insônia ocorrer com administrações curtas, em geral, essas manifestações são diretamente proporcionais ao tempo de tratamento e frequência de administração. Portanto, o uso prolongado desses medicamentos também se torna uma desvantagem pois além de intensificar as RAM, também dificulta na adesão ao tratamento.¹³

As RAM mais comuns relacionadas ao uso de prednisolona/prednisolona incluem ganho de peso corpóreo, fragilidade da pele, aumento do risco de infecções. Os efeitos cardiovasculares e metabólicos mais significativos são, hipertensão, hiperglicemia e dislipidemia.¹² O uso de glicocorticoides pode estar associado também com atrofia adrenal, síndrome de Cushing, miopatia, osteoporose, retardo do crescimento, trombose, vasculite, mudanças de comportamento, sangramento gastrointestinal, estrias violáceas, catarata, glaucoma, aumento na retenção de sódio e excreção de potássio, e vários outros.¹⁶

Outros eventos indesejáveis que acometem os pacientes em uso dos corticosteroides é corticorresistência e a corticodependência. Os corticorresistentes continuam apresentando sintomas de SN apesar de administrar prednisona / prednisolona nas doses indicadas, já os corticodependentes alcançam a remissão após a indução de esteroides, mas tendo recaídas após a retirada gradual ou dentro de duas semanas após a descontinuação.¹⁷

DISCUSSÃO

Apesar da farmacoterapia contribuir de maneira significativa para uma melhor qualidade de vida por meio dos seus efeitos terapêuticos, não se isenta de riscos. No contexto que visa a segurança do paciente, esses riscos inerentes à terapia farmacológica têm sido considerados causas significativas de morbimortalidade, prolongamento do tempo de internação, aumento do custo da assistência em saúde e da ocorrência de EAM.¹⁸ A ocorrência de EAM pode levar a diminuição da confiança dos pacientes na equipe de saúde, retardar o diagnóstico e o tempo de tratamento do paciente e, ainda, simular o desenvolvimento de doenças.¹⁹

Os corticoesteroides são os medicamentos de primeira escolha para o tratamento e GESF e DLM, pois apresentam mais evidências clínicas de indução da remissão da síndrome nefrótica, prevenção de lesão renal aguda e DRC. Os EAM não são desprezíveis, mas existem esquemas terapêuticos que podem minimizar as manifestações prejudiciais ao paciente. Portanto, a escolha farmacoterapêutica é realizada pelo clínico visando sempre equilibrar os benefícios e os riscos do tratamento.¹

As doenças renais, exigem um tratamento contínuo, e a utilização de muitos medicamentos devido as demais complicações ocasionadas pela doença, sugere a necessidade de acompanhamento farmacoterapêutico.²⁰ Este estudo, pode contribuir para alertar os profissionais da assistência em saúde para a importância de uma boa monitorização dos benefícios e riscos, e uma boa orientação ao paciente e familiares sobre o uso racional de corticoesteroides. O farmacêutico tem papel fundamental neste processo, podendo contribuir para alcançar resultados benéficos que melhorem a qualidade de vida e a sobrevida do paciente.

REFERÊNCIAS

16. Anti SMA, Giorgi RDN, Chahade WH. **Antiinflamatórios hormonais : Glicocorticóides Steroidal antiinfl ammatory drugs : glucocorticoids.** Einstein. 2008;6(Supl 1):159–65.
17. Beer A, Mayer G, Kronbichler A. **Treatment Strategies of Adult Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis: A Systematic Review** Focusing on the Last Two Decades. Biomed Res Int. 2016;2016.

18. Bürkle T, Müller F, Patapovas A, Sonst A, Pfistermeister B, Plank-Kiegele B, et al. **A new approach to identify, classify and count drug-related events.** Br J Clin Pharmacol. 2013;76(S1):56–68.
2. Com A, Em B, Nativos R. **Glomerulopatias em hospital universitário: Análise anatomopatológica com 409 biópsias em rins nativos.** 2012;
5. D'Agati V, Kaskel F, Falk R. **Focal Segmental Glomerulosclerosis.** N Engl J Med [Internet]. 2011;365(25):2398.
20. Fontenelle A. Unidade 2. Vol. 2, **Nefrologia Multidisciplinar.** 2009. 34 p.
4. Jefferson JA, Shankland SJ. **The Pathogenesis of Focal Segmental Glomerulosclerosis.** Adv Chronic Kidney Dis [Internet]. 2014;21(5):408–16.
9. José F, Veronese V, Morales JV, José E, Barros G, Angélica M, et al. **Síndrome nefrótica primária em adultos.** 2013;
1. Kidney Disease Improving Global Outcomes. **KDIGO Clinical practice guideline for glomerulonephritis.** Kidnet Int Suppl [Internet]. 2012;2(2):1–274.
19. Klopotoska JE, Wierenga PC, Smorenburg SM, Stuijt CCM, Arisz L, Kuks PFM, et al. **Recognition of adverse drug events in older hospitalized medical patients.** Eur J Clin Pharmacol [Internet]. 2013;69(1):75–85.
6. Königshausen E, Sellin L. **Recent Treatment Advances and New Trials in Adult Nephrotic Syndrome.** Biomed Res Int. 2017;2017.
14. Koutkias VG, McNair P, Kilintzis V, Skovhus Andersen K, Niès J, Sarfati J-C, et al. **From Adverse Drug Event Detection to Prevention.** Methods Inf Med [Internet]. 2014;53(6):482–92.
8. Moura LRR, Franco MF, Kirsztajn GM. **Minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis in adults: response to steroids and risk of renal failure.** J Bras Nefrol [Internet]. 2015;37(4):475–80.
13. Pereira ALC, Bolzani FCB, Stefani M, Charlín R. **Uso sistêmico de corticosteróides: Revisão da literatura.** Med Cutan Ibero Lat Am. 2007;35(1):35–50.
3. Ponticelli C, Graziani G. **Current and emerging treatments for idiopathic focal and segmental glomerulosclerosis in adults.** Expert Rev Clin Immunol. 2013;9(3):251–61.
10. Pullen N, Fornoni A. **Drug discovery in focal and segmental glomerulosclerosis.** Kidney Int [Internet]. 2016;89(6):1211–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2015.12.058>
11. Riella MC. **Princípios de Nefrologia e distúrbios hidreletrolíticos.** 2018;6.ed. Rio:Cap. 21. pág 361-379.
12. Schijvens AM, Ter Heine R, de Wildt SN, Schreuder MF. **Pharmacology and pharmacogenetics of prednisone and prednisolone in patients with nephrotic syndrome.** Pediatr Nephrol. 2018;1–15.
7. Vivarelli M, Massella L, Ruggiero B, Emma F. **Minimal change disease.** Clin J Am Soc Nephrol. 2017;12(2):332–45.
15. World Health Organization. **The Conceptual Framework for the International Classification for Patient Safety Version 1.1 Final Technical Report.**

FERRAMENTAS DA QUALIDADE NA GESTÃO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA HOSPITALAR

Marianna Almeida Ferreira, Andrea Prestes, Flávio Marques
Lopes, Nathalie de Lourdes Dewulf. mariannaaf@gmail.com

Universidade Federal de Goiás. Faculdade de Farmácia.
Programa de Pós Graduação em Assistência e Avaliação em Saúde.
Laboratório de Pesquisa de Ensino e Serviços em Saúde - LaPESS.

RESUMO

No processo da Assistência Farmacêutica (AF) podem ocorrer falhas, que podem culminar no Evento Adverso. Este capítulo propôs através de uma Revisão Narrativa descrever Ferramentas da Qualidade que podem ser utilizadas para Gestão da AF Hospitalar. As etapas da Gestão da Assistência Farmacêutica podem ser comparadas às fases do ciclo PDCA, um método que tem como objetivo a organização dos processos. A gestão de qualidade caracteriza-se por qualquer atividade coordenada para dirigir e controlar uma organização, no sentido de possibilitar a melhoria de produtos/serviços com foco no cliente. As vantagens e a interferência da qualidade destacam-se no contexto do serviço, nas formas de interação entre o prestador e o paciente, na existência de sistemas de qualidade que certificam os processos de atendimento, sobretudo, numa visão sistêmica dos serviços, considerando a estrutura existente, os processos de atendimento e os resultados obtidos. Para melhora no componente estrutura podemos utilizar a técnica 5S. O processo pode ser mapeado de várias formas, dentre elas utilizando-se a matriz SIPOC, que é uma ferramenta versátil, cuja aplicação é muito explorada no planejamento de melhorias de processos com base em metodologias como *Lean* e *Six Sigma*. O *Lean manufacturing* tem como

objetivo reduzir o desperdício e o *Six Sigma* visa reduzir as variações nos processos. O estudo da qualidade no campo da saúde envolve, além de um conjunto de técnicas, uma dimensão mais ampla de ações como projeto social. O profissional de saúde deve entender a necessidade do paciente, oferecendo um serviço que não cause danos conforme preceito hipocrático “*Primum non nocere*”.

Palavras-chave: Assistência Farmacêutica. Gestão da Qualidade.

INTRODUÇÃO

“A Assistência Farmacêutica trata de um conjunto de ações voltadas à promoção, proteção e recuperação da saúde, tanto individual como coletivo, tendo o medicamento como insumo essencial e visando o acesso e ao seu uso racional. Este conjunto envolve a pesquisa, o desenvolvimento e a produção de medicamentos e insumos, bem como a sua seleção, programação, aquisição, distribuição, dispensação, garantia da qualidade dos produtos e serviços, acompanhamento e avaliação de sua utilização, na perspectiva da obtenção de resultados concretos e da melhoria da qualidade de vida da população”.¹

Nestes processos podem ocorrer falhas, que podem culminar no Evento Adverso (definido pela OMS como um incidente que resulta em dano ao paciente).² A ocorrência de eventos adversos é considerada um sério problema mundial em relação ao desempenho da saúde.³ Ela tem um importante impacto no Sistema Único de Saúde (SUS) por acarretar o aumento na morbidade, na mortalidade, no tempo de tratamento dos pacientes e nos custos assistenciais, além de repercutir em outros campos da vida social e econômica do país.⁴ Erros de medicação são o tipo mais comum de erros médicos nos setores de saúde. Eles podem causar ou levar ao uso inadequado de medicamentos ou danos ao paciente.⁵

Identificar a extensão e os tipos de eventos adversos e determinar fatores de risco relacionados à ocorrência de eventos adversos são necessários para desenvolver estratégias e intervenções para reduzir o dano aos pacientes.⁶ Sistemas e práticas de medicação são complexos e

muitas vezes disfuncionais, e podem ser mais resistentes a riscos e danos se forem bem compreendidos e projetados. Dentre os sistemas de alta complexidade e peculiaridade destacamos os hospitais, que são instituições prestadoras de serviços de grande importância social, portanto a prática da “Qualidade” adquire enfoque e diferencial específicos.⁷

A experiência de outras indústrias de alto risco e o trabalho da Organização Mundial de Saúde (OMS) com especialistas em segurança, demonstram que os seres humanos cometem erros raramente por negligência, mas porque os sistemas, processos e procedimentos com os quais trabalham são frequentemente falhos ou disfuncionais. Isso inevitavelmente dá origem a erros e danos à medicação. Todos os erros de medicação são potencialmente evitáveis.⁸ Em 2017, reconhecendo o alto risco de danos associados ao uso de medicamentos, a OMS lançou o terceiro Desafio Global de Segurança do Paciente com o tema “Medicação sem Danos” (em inglês, *Medication Without Harm*).

RESULTADOS

O ciclo da Assistência Farmacêutica, abrange a seleção, programação, aquisição, armazenamento, distribuição e dispensação de medicamentos, além do acompanhamento, da avaliação e da supervisão das ações.⁹ Sendo uma das diretrizes prioritárias da Política Nacional de Medicamentos, o desenvolvimento da Assistência Farmacêutica agrega valor às ações e serviços de saúde. Planejar, organizar, coordenar, acompanhar e avaliar as ações são atividades inerentes a um bom gerenciamento.

Gestão da Assistência Farmacêutica Abrange ações de planejamento, de execução, de acompanhamento e de avaliação dos resultados, sendo esta de caráter permanente, pois incorrerá em novo planejamento, nova execução, novo acompanhamento e nova avaliação.¹⁰ Com estes conceitos observamos que apesar de muitas vezes não utilizar tais termos, a gestão e a qualidade são atividades inerentes ao farmacêutico.

As etapas da Gestão da Assistência Farmacêutica podem ser comparadas às fases do ciclo PDCA. O **Ciclo PDCA** (significa Plan, Do, Check, Action - Planejar, Fazer, Verificar e Agir em Português) é um mé-

tudo que tem como objetivo a organização dos processos, não importando a sua natureza, As etapas do ciclo estão descritas na figura 1:

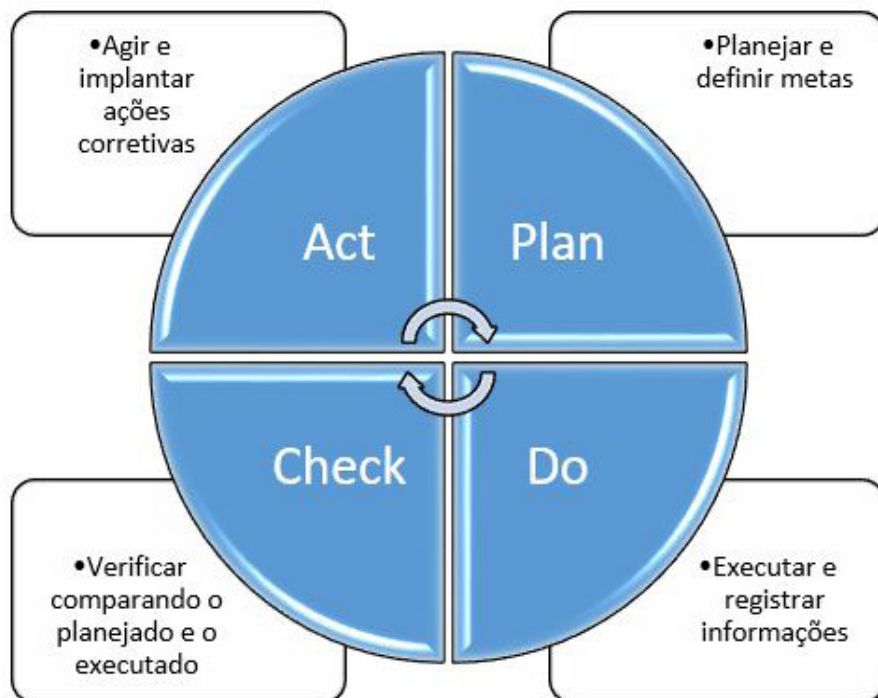


Figura 1: Ciclo PDCA

Fonte: elaboração própria, adaptado de Mariani CA.¹¹

Se a verificação mostrou que não foi possível atingir os resultados propostos, deve-se partir para o estudo de ações corretivas e a seguir retomar o método PDCA¹¹, por isso o método é cíclico.

A definição de qualidade consegue abranger o que o mercado atual de saúde vem buscando para suprir as necessidades existentes, pois a gestão de qualidade caracteriza-se por qualquer atividade coordenada para dirigir e controlar uma organização, no sentido de possibilitar a melhoria de produtos/serviços, visando a garantir a completa satisfação das necessidades dos clientes em relação ao que está sendo oferecido, ou, ainda, à superação de suas expectativas.¹²

Pode-se destacar, também, que o planejamento da qualidade mostra sua importância quando evita problemas no processo produtivo, como falhas de equipamentos, desperdícios, erros recorrentes, falta de fornecedores e funcionários. O planejamento deve ser realizado antes e de maneira proativa, ou seja, antecipando as possíveis ocorrências que gerem reclamações, perda de clientes e redução da faixa de atuação no mercado. Planejar a qualidade significa evitar o comportamento reativo.¹³

Para Borba e Kliemann Neto¹⁴, as vantagens e a interferência da qualidade de serviço na gestão hospitalar estão em vários atributos. Destacam-se no contexto do serviço, nas formas de interação entre o prestador e o paciente, na existência de sistemas de qualidade que certificam os processos de atendimento, sobretudo, numa visão sistêmica dos serviços, considerando a estrutura existente, os processos de atendimento e os resultados obtidos.

A estrutura, o processo e o resultado são a “tríade Donabedian” da qualidade. O componente “estrutura” abrange os recursos humanos, físicos e financeiros utilizados na provisão de cuidados de saúde, bem como os arranjos organizacionais e os mecanismos de financiamento destes recursos. O componente “processo” refere-se às atividades que constituem a atenção à saúde, e envolvem a interação de profissionais de saúde e população assistida. O componente “resultados”, diz respeito às mudanças, no estado de saúde da população, promovidas pelos cuidados recebidos.¹⁵

Para melhorar no componente “estrutura” podemos utilizar a técnica 5S. Concebido por Kaoru Ishikawa em 1950, após a 2ª Guerra Mundial o 5S é um método de gestão da qualidade com raízes japonesas. Cada senso visa a delinear técnicas eficientes e eficazes voltadas à redução de custos, otimização de recursos materiais, tecnológicos e humanos e combate de desperdícios. Os objetivos são transformar o ambiente das organizações e a atitude das pessoas, melhorando a qualidade de vida dos funcionários, diminuindo desperdícios, reduzindo custos e aumentando a produtividade das instituições.¹⁶

O senso de utilização, favorece a eliminação do desperdício de inteligência, tempo e matéria-prima. Este senso é útil em toda a cadeia

medicamentosa, sendo importante questionar a utilização do medicamento desde à seleção, até a dispensação. O senso de ordenação, facilita o desenvolvimento do primeiro senso, ao diminuir o tempo de busca dos objetos. Implica “dispor os recursos de forma sistemática e estabelecer um excelente sistema de comunicação visual para o rápido acesso a eles”. Este senso consiste em dar lugar a cada item e colocar cada item em seu lugar, padronizando as nomenclaturas e evitando, assim, mais de uma interpretação para o mesmo objeto. Os estudos sobre a frequência de erros resultantes de trocas de medicamentos com nomes semelhantes são escassos. Dados do Instituto para Práticas Seguras no uso de Medicamentos (ISMP) relatam que erros por esta causa correspondem a pelo menos 15% nos Estados Unidos e 12% na Espanha.¹⁷

O senso de limpeza, pode ser definido como a eliminação da sujeira sob todos os aspectos, incluindo a boa preservação dos equipamentos, ambiente de trabalho limpo, com agradável sensação de bem-estar e eliminação de estoques desnecessários. O quarto senso é denominado de formas diferentes segundo os diversos autores citados: senso da saúde, higiene ou padronização. Este refere-se ao estágio alcançado com a prática dos três sentidos anteriores, acrescido de hábitos rotineiros de higiene, segurança no trabalho e saúde mental. Má ordenação e sujeira são, reconhecidamente, causas de acidentes de trabalho e estresse. O quinto e último senso, o senso de disciplina, procura a manutenção da nova ordem estabelecida. Implica cumprir rigorosamente as normas e tudo aquilo que for decidido pelo grupo.¹⁸

O processo pode ser mapeado de várias formas, dentre elas utilizando-se a matriz SIPOC. O SIPOC (*Suppliers, Inputs, Process, Outputs, Customers*) é um mapa de alto nível que possibilita a visualização do processo estudado e de seus principais componentes. É estruturado em cinco colunas, nas quais são apontados, da esquerda para direita: os fornecedores envolvidos (*suppliers*), as entradas necessárias (*inputs*), o processo em análise (*process*), as saídas do processo (*outputs*) e os clientes atendidos pelo processo (*customers*). Trata-se de uma ferramenta versátil, cuja aplicação é muito explorada no planejamento de melhorias de processos com base em metodologias como *Lean* e *Six Sigma*, tanto na área de manufatura como na de serviços.¹⁹

A redução de desperdícios é um objetivo universal indiscutível. O *Lean manufacturing* (traduzido como “manufatura enxuta”) tem como objetivo reduzir o desperdício e o *Six Sigma* (Seis Sigma) visa reduzir as variações nos processos. A primeira implementação específica do *Six Sigma* no setor de saúde ocorreu em 1998 na *Commonwealth Health Corporation*. Alguns dos resultados incluem redução de 21,5% dos custos operacionais no Departamento de Radiologia e economia de US \$ 2,5 milhões.²⁰

Juntos ou sozinhos, Lean e Six Sigma são técnicas para melhorar processos que criam e oferecem qualidade em serviços e produtos.²¹ Para desenvolver uma implementação bem-sucedida do Six Sigma, é necessário realizar uma série de atividades para garantir o cumprimento de alguns aspectos, e o principal é que o problema deve ser tratado de acordo com os objetivos estratégicos.²² Portanto a Assistência Farmacêutica deve ser entendida como parte do processo de cuidado, parte do objetivo estratégico e não um universo separado.

Na área da saúde, o Lean pode ser definido como “o compromisso cultural de uma organização de aplicar o método científico de projetar, executar e melhorar continuamente o trabalho entregue por equipes de pessoas, levando a um valor mensurável para pacientes e outras partes interessadas”.²³

O Lean já foi implementado em muitas áreas da saúde. Na cirurgia ortopédica, reduziu as taxas de complicações e criou uma cultura de melhoria contínua.²⁴

Um estudo²⁵ descreveu um painel de farmácia abrangente e em tempo real que incorporou o LEAN e avaliou sua utilização em uma Central de Mistura Intravenosa (CMI) em um serviço de farmácia. As métricas para o painel alinhavam-se a 3 dos 6 objetivos estratégicos gerais da organização: qualidade e valor, resiliência financeira e pessoas e cultura. As métricas de qualidade e valor incluem produção no prazo, tempos de resposta consistentes em pedidos urgentes e rastreamento de produção sem defeitos. Para a resiliência financeira, as métricas de produtividade incluíram redução de custos, eliminando a terceirização e o rastreamento de gastos com medicamentos e suprimentos. As métricas

para pessoas e cultura foram a conformidade com as tarefas de trabalho padrão e o reconhecimento da participação da equipe nas decisões de fluxo de trabalho exibidas em uma placa de ideias que mostra a melhoria contínua da qualidade.

Para resultados efetivos as funções e responsabilidades de cada contribuinte para o atendimento ao paciente devem ser definidas e as métricas devem ser criadas para determinar até que ponto elas foram cumpridas.²⁶

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Berwick afirma que é possível adaptar os conceitos de qualidade utilizados na indústria, para o setor saúde, até com certa facilidade, dando exemplos concretos da utilização das tradicionais ferramentas da qualidade.²⁷

Não só a Assistência Farmacêutica, mas também a Atenção Farmacêutica pode utilizar ferramentas da qualidade. A Atenção Farmacêutica, é parte da Assistência Farmacêutica e refere-se às atividades específicas do farmacêutico no cuidado ao paciente ou usuário do medicamento: *É um modelo de prática* farmacêutica, desenvolvida no contexto da Assistência Farmacêutica. Compreende atitudes, valores éticos, comportamentos, habilidades, compromissos e co-responsabilidades na prevenção de doenças, promoção e recuperação da saúde, de forma integrada à equipe de saúde. É a interação direta do farmacêutico com o usuário, visando uma farmacoterapia racional e a obtenção de resultados definidos e mensuráveis, voltados para a melhoria da qualidade de vida. Esta interação também deve envolver as concepções dos seus sujeitos, respeitadas as suas especificidades biopsicossociais, sob a ótica da integralidade das ações de saúde.²⁸ O termo “Cuidado Farmacêutico” também tem sido utilizado atualmente, considerando atuações clínico-assistenciais e a técnico-pedagógicas.

Outra razão para a utilização de ferramentas da qualidade é o processo de Acreditação. Segundo a Organização nacional de Acreditação (ONA)²⁹ define-se Acreditação como “um sistema de avaliação e certifi-

cação da qualidade de serviços de saúde. Tem um caráter eminentemente educativo, voltado para a melhoria contínua, sem finalidade de fiscalização ou controle oficial/governamental, não devendo ser confundida com os procedimentos de licenciamento e ações típicas de Estado”.

Nos conceitos acima observamos muitos atributos da gestão da qualidade: melhoria contínua e uso de resultados definidos e mensuráveis. O estudo da qualidade no campo da saúde envolve, além de um conjunto de técnicas, uma dimensão mais ampla de ações como projeto social.³⁰

O modelo Donabedian é o quadro seminal para conceituar a qualidade dentro dos cuidados de saúde.³¹ Apesar de suas teorias, sabemos que a qualidade ainda é um atributo subjetivo, que depende de quem recebe o serviço. Para uma pessoa atarefada o rápido atendimento é importante, para uma pessoa idosa, solitária, a atenção recebida é mais relevante do que a velocidade. O profissional de saúde deve entender a necessidade do paciente, oferecendo um serviço que não cause danos conforme preceito hipocrático “*Primum non nocere*” (Antes de tudo, não fazer mal).

REFERÊNCIAS

16 - Arena KO, Buglia PR, Pereira MF, Tamae RY. Método 5S: uma abordagem introdutória. Rev Ele Adm. 2011, 19.

27 - Berwick DM. Melhorando a qualidade dos serviços médicos, hospitalares e da saúde. São Paulo (SP): Makron Books; 1995.

7 - Bonato VL. Gestão de qualidade em saúde: melhorando assistência ao cliente. O Mundo da Saúde, São Paulo: 2011;35(5):319-331.

30 - Bonato VL. Gestão em Saúde: Programas de Qualidade em Hospitais. São Paulo: Ícone; 2007.

14 - Borba, GS; Kliemann Neto, FJ. Gestão hospitalar: identificação das práticas de aprendizagem existentes em hospitais. Saúde Soc., São Paulo, v. 17, n.1, p.44-60, 2008.

9 - Brasil. Conselho Nacional de Secretários de Saúde. Assistência Farmacêutica no SUS / Conselho Nacional de Secretários de Saúde. – Brasília : CONASS, 2011. 186 p. (Coleção Para Entender a Gestão do SUS 2011, 7).

4 - Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Investigação de Eventos Adversos em Serviços de Saúde [Internet]. Investigação de Eventos Adversos em Serviços de Saúde. 2013. 70 p. Available from: <http://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/images/documentos/livros/Livro5-InvestigacaoEventos.pdf>

1 - Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 338, de 06 de maio de 2004. Aprova a Política Nacional de Assistência Farmacêutica.

15 - Brook RH, Lohr KN. The Definition of Quality and Approaches to Its Assessment. *Health Serv Res.* 1981;16(2):236-237.

20 - Chiarini A., 2014. Sustainable manufacturing-greening processes using specific lean production tools: an empirical observation from European motorcycle manufacturers. *J. Clean. Prod.* 2014; 85, 226-233.

17 - Instituto para Práticas Seguras no uso de Medicamentos. Nomes de medicamentos com grafia ou som semelhantes: como evitar os erros? 2014, 3 (6).

3 - Jha AK, Prasopa-Plaizier M, Larizgoitia I, Bates D: Patient safety research: an overview of the global evidence. *Qual Saf Health Care* 2010, 19: 42-47.

19 - Jorge GA, Miyake DI. Estudo comparativo das ferramentas para mapeamento das atividades executadas pelos consumidores em processos de serviço. *Prod.* 2016; 26 (3), 590-613.

25 - Kinney A, Bui Q, Hodding J, Le J. Pharmacy Dashboard: An Innovative Process for Pharmacy Workload and Productivity. *Hosp Pharm.* 2017;52(3):198-206.

5 - Leape LL, Brennan TA, Laird N, Lawthers AG, Localio AR, Barnes BA, et al. The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard medical practice study II. *N Engl J Med.* 1999;324:377-84.

11 - Mariani CA. Método PDCA e ferramentas da qualidade no gerenciamento de processos industriais: um estudo de caso. *RAI (São Paulo).* 2015; 2 (2): 110-126.

10 - Marin N; Luiza VL, Castro CGSO, Santos SM. Assistência Farmacêutica para gerentes municipais. Rio de Janeiro: Opas/OMS, 2003. 334p.

8 - Medication Without Harm - Global Patient Safety Challenge on Medication Safety. Geneva: World Health Organization, 2017.

31 - Nau DP, Kliethermes MA, McCabe S. Quality measurement: time to get serious. *J Am Pharm Assoc.* 2006; 46:668-79.

21 - Nave D. How to compare six sigma, lean and the theory of constraints. *Qual. Prog.* 35 (3), 73. 2002.

2 - Organização Mundial De Saúde (OMS). A World Alliance for Safer Health Care. More Than Words: Conceptual Framework for the International Classification for Patient Safety. Version 1.1. Final Technical Report. January 2009. Geneva (Switzerland): World Health Organization, 2009.

29 - Organização Nacional de Acreditação. ONA [Internet]. O que é acreditação? Disponível em: <https://www.ona.org.br/Pagina/27/O-que-e-Acreditacao>.

28 - Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). Consenso Brasileiro de Atenção Farmacêutica: proposta. Brasília: Opas; 2002.

12 - Pereira GS, Pereira SS. A importância da qualidade do serviço na gestão hospitalar. *Rev. Eletrôn. Atualiza Saúde.* 2015;1(1).

24 - Rajiv MD; Yanamadala, Vijay MD; Burton, Douglas C. MD; Bess, Robert SM. Using Lean Process Improvement to Enhance Safety and Value in Orthopaedic Surgery: The Case of Spine Surgery Sethi. *J Am Acad Orthop Surg.* 2017; 25(11), 244-250.

- 6 - Rn JH, Chin HJ, Chang Y. Characteristics associated with the occurrence of adverse events : a retrospective medical record review using the Global Trigger Tool in a fully digitalized tertiary teaching hospital in Korea. *J Eval Clin Pract.* 2014;20:27–35.
- 26 - Rupp MT. Assessing Quality of Care in Pharmacy: Remembering Donabedian. *J Manag Care Spec Pharm.* 2018; 24. 354-356.
- 13 - Souza TCR; Lacerda PT. Planejamento estratégico e qualidade: acreditação hospitalar – um estudo de caso no Hospital Vita Volta Redonda. V Congresso Nacional de Excelência em Gestão: gestão do conhecimento para a sustentabilidade, jul. 2009, Niterói, Rio de Janeiro, Brasil, p.2-22.
- 23 - Toussaint J, Berry L. The promise of lean in health care. *Mayo Clinic Proc.* 2013;88(1): 74-82.
- 22 - Use of Six Sigma Methodology to Reduce Appointment Lead-Time in Obstetrics Outpatient Department Miguel A. Ortiz Barrios 1 & Heriberto Felizzola Jiménez. *J Med Syst* (2016) 40: 220.
- 18 - Vanti N. Ambiente de qualidade em uma biblioteca universitária: aplicação do 5S e de um estilo participativo de administração. *Ci. Inf (Brasília).* 1999, 28 (3); 333-339.

SAÚDE VOCAL DOCENTE: ASPECTOS GERAIS, COMPARATIVO BRASIL/ ESTADOS UNIDOS/COLÔMBIA, E BOAS PRÁTICAS

Kelle Cristina Nogueira¹; Amanda Barros de Andrade²; Maria
Aparecida Sumã Pedrosa Carneiro³; Alessandra Regina Brito⁴;
Pierre Alexandre dos Santos¹

Universidade Federal de Goiás, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Assistência e Avaliação em Saúde, Laboratório de Pesquisa em Ensino e Serviços de Saúde
Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Graduanda do Curso de Fonoaudiologia
Fonoaudióloga Clínica

Universidade Federal de Goiás, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde

E-mail para correspondência: kellenogueiraufig@gmail.com



RESUMO

Caro leitor, a voz é um elemento importantíssimo em nossas vidas e quando se fala em docência o assunto é ainda mais relevante, afinal trata-se de um dos principais instrumentos de trabalho desta categoria profissional. Neste capítulo você encontrará na Introdução uma visão geral sobre voz, saúde vocal, relação docente-voz, sintomas, estudos realizados e conceitos importantes, o que facilitará sua proximidade e entendimento básico do tema proposto. Nos resultados será possível verificar um comparativo feito entre a saúde vocal docente no Brasil, Estados Unidos e Colômbia, onde exemplos práticos de semelhanças e diferenças elucidam de maneira simples, através de gráficos, os aspectos vocais relevantes de cada país, facilitando a comparação. Além disso, uma cartilha produzida especialmente para docentes, abordando Boas Práticas de Saúde Vocal, traz dicas, cuidados a serem tomados, esclarecimentos e orientações de modo simples e leve, com objetivo de levar informações úteis e práticas para o cotidiano do professor, pois cuidados vocais diários podem fazer toda diferença para qualidade e saúde da voz. **Palavras-chave:** Voz. Saúde vocal. Docente. Comparativo. Boas práticas. Cartilha.

INTRODUÇÃO

Saúde vocal é um fator relevante para o bom desempenho da comunicação humana, principalmente no que se refere à atuação profissional. A voz é o componente da linguagem do indivíduo que permite a interação entre informação e a evolução sociocultural. Esse elo é reforçado ou enfraquecido pela dinâmica vocal definida pelo impacto que a voz do falante causa no ouvinte, distanciando-o ou aproximando-o de seu interlocutor.¹

Toda ciência traz consigo uma relação sujeito-objeto, assumindo assim uma determinada concepção epistemológica. Na Fonoaudiologia o objeto é o homem em sua complexidade e multiplicidade de referências relacionadas à voz e à comunicação.² O professor é o profissional com maior prevalência de disfonia e distúrbios vocais, o que motivou

fonoaudiólogos a desenvolverem estudos nesta área, sendo consenso no Brasil e em outros países.^{2,11}

O trabalho do professor representa uma parte histórica e significativa da expressão das relações de trabalho, constituindo-se num dos principais modos de construção de processos institucionais no âmbito da educação e da aprendizagem humana.³ Todas as atividades têm pelo menos três aspectos: físico, cognitivo e psíquico. Ao aspecto físico, correspondem o esforço físico necessário à execução da tarefa, ao cognitivo, os processos de tomada de decisão (como aspecto principal, mas não como único) e ao psíquico, o conflito produzido pelos constrangimentos gerados na organização técnica e social do trabalho.⁴

Para o professor, a voz é o seu principal meio de comunicação e deve se apresentar de forma saudável, a fim de garantir a atenção do aluno. Dentre os sintomas mais frequentes, a voz rouca pode ser indicativa de algum problema na laringe e pregas vocais. Para esses profissionais, tais alterações são inerentes à atividade docente, não se atentando para aos primeiros sintomas de presença de distúrbios.⁵ Os sintomas vocais mais referidos pelos docentes são cansaço ou esforço ao falar, rouquidão, pigarro ou tosse persistente, sensação de aperto ou peso na garganta, falhas na voz, entre outros.^{1,6,7}

Um estudo sobre o Perfil de Participação e Atividades Vocais, identificou 70% de docentes universitários com alterações de voz devido às condições de trabalho. Destes, 93% mencionaram prejuízo na comunicação diária; 91,5% apresentaram alterações vocais na presença de fatores emocionais e 88,5% relataram limitação nas atividades diárias devido à presença de alteração vocal.⁸

Na docência as professoras referem significativamente mais problemas vocais do que os professores, o que se explica parcialmente por diferenças biológicas da laringe entre os sexos.^{9, 10, 11} Além das diferenças entre os sexos, destaca-se o pequeno número de homens incluídos nos estudos. A demanda vocal, fatores sociodemográficos e riscos diretamente relacionados à organização e ao ambiente de trabalho têm impacto na ocorrência de disfonia. Disfonia representa toda e qualquer dificuldade ou alteração na emissão natural da voz e é o principal

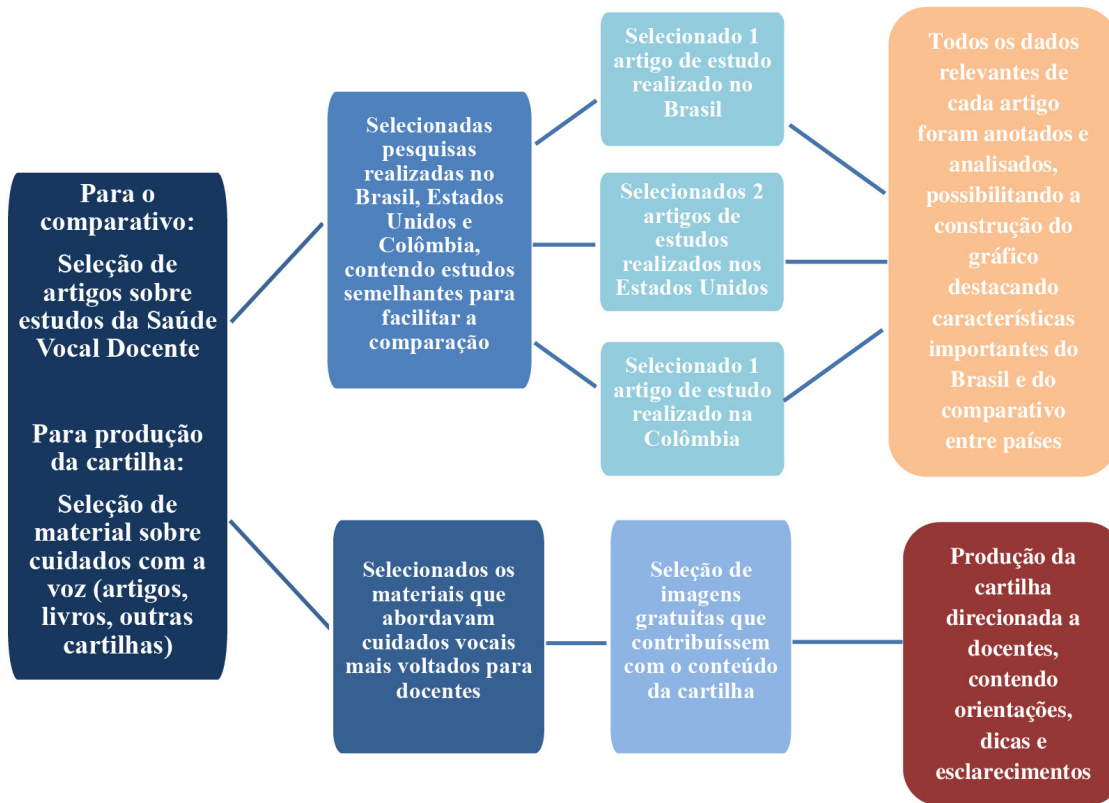
sintoma de distúrbios da comunicação oral. Podem ser divididas em funcionais (sem lesões) e organofuncionais (presença de alterações como nódulos, cistos, pólipos, entre outros). As alterações na qualidade da voz limitam a função básica de transmissão da mensagem verbal e emocional do indivíduo e podem afetar crianças, adultos e idosos em qualquer momento da vida, sendo frequente na atividade docente.^{1,13,14}

Para o professor, se faz importante a auto percepção sobre o quanto um problema de saúde compromete a qualidade de vida e sua saúde vocal, podendo ser essencial na adesão aos tratamentos.¹² É fundamental conhecer o processo saúde doença e o conceito de trabalho para compreender que os distúrbios de voz possuem estreita relação com as condições de trabalho do professor as quais necessitam ser diagnosticadas e esclarecidas para viabilizar ações mais efetivas na atenção à saúde do mesmo.¹¹

A presença de programas de bem-estar vocal aos docentes permite o desenvolvimento de uma percepção maior de suas vozes, com despertar para a presença de alterações na voz, aos primeiros sinais e sintomas, permitindo o aprimoramento da competência comunicativa em sala de aula e a assistência a esses sujeitos que, muitas vezes, não têm condições de buscar um atendimento fonoaudiológico que não seja gratuito.¹⁴

É possível que, no decorrer da carreira docente, o professor tenda a desenvolver hábitos ou técnicas compensatórias para minimizar a dificuldade na produção da voz, influenciando em sua competência.¹³ O fonoaudiólogo tem este compromisso, não só como reabilitador, mas também em orientação preventiva, reduzindo as alterações relacionadas à comunicação de modo geral e evitando prejuízos nesta categoria profissional, que tanto utiliza sua voz como instrumento de trabalho.^{9,14}

METODOLOGIA



RESULTADOS E DISCUSSÃO

Estudos sobre voz docente são realizados no mundo todo devido à relevância do assunto e à busca cada vez maior por qualidade de vida no trabalho. A análise de estudos realizados no Brasil, Estados Unidos e Colômbia: *Epidemiology of Voice Disorders in Teachers and Nonteachers in Brazil: Prevalence and Adverse Effects* (2012); *Caracterización sociodemográfica y de salud vocal de docentes universitarios en Bogotá D.C., Colombia* (2011); *Prevalence of Voice Disorders in Teachers and the General Population* (2004) e *Voice disorders in teachers and the general population: effects on work performance, attendance, and future career choices* (2004), possibilitou a identificação e comparação de alguns aspectos vocais, sintomas, consequências e fatores de risco que contribuem significativamente para possíveis alterações vocais em professores e na população em geral nesses diferentes países.

De acordo com os dados analisados nas pesquisas, professores comparados com não professores são mais propensos a desenvolverem distúrbio vocal ou até mesmo mudarem de ocupação por problemas relacionados à voz. Sendo assim pode-se considerar a docência como uma ocupação de risco para o desenvolvimento de alterações vocais.¹⁵ (Figura 1)

Analisando os resultados obtidos no estudo realizado no Brasil pelo SINPRO-SP (Sindicato dos professores de São Paulo), CEV (Centro de Estudos em Voz – São Paulo) e seus parceiros por todo o país, pode-se afirmar que um número significativo de professores já sofreram algum problema de voz no decorrer da vida ou relatam problemas atuais de voz.¹⁵ Entre os distúrbios relatados nos estudos estão: fadiga vocal, uso prolongado e inadequado da voz, alergias respiratórias, entre outros.^{16,7}

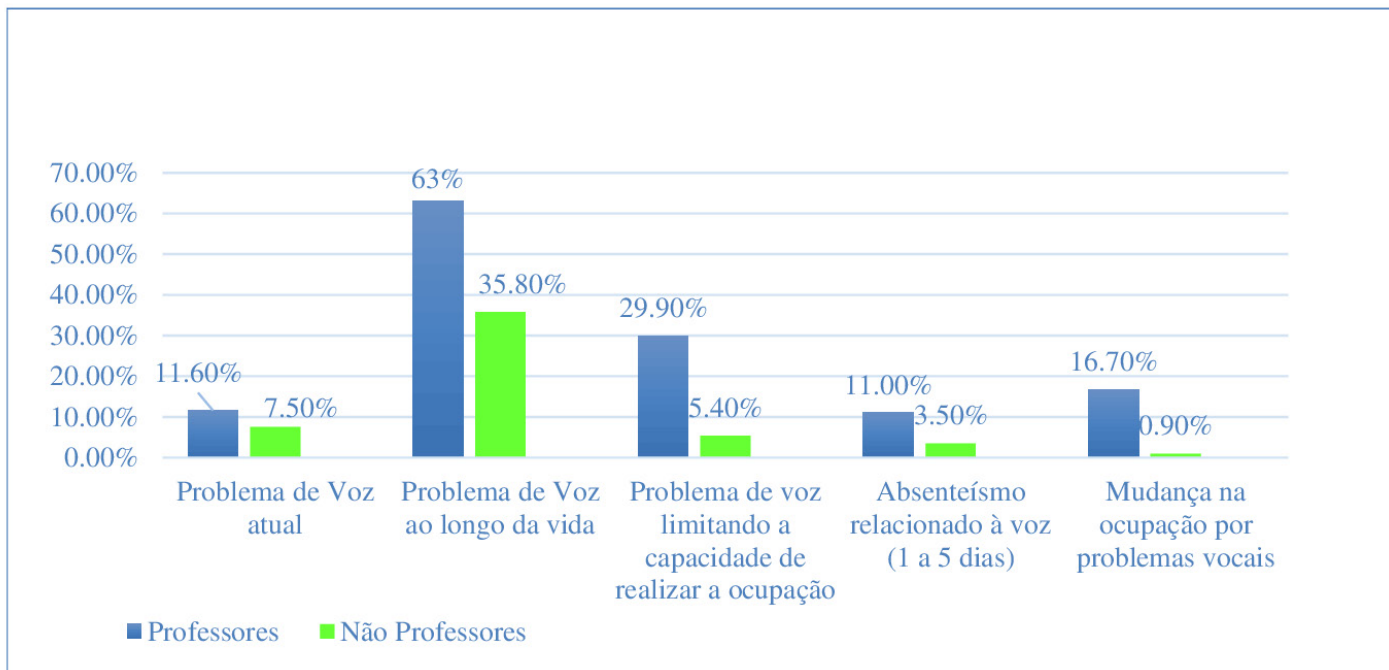


Figura 1. Prevalência de relatos de distúrbios vocais - Brasil (2011)

FONTE: Behlau M, Zambon F, Guerrieri AC, Roy N. Epidemiology of Voice Disorders in Teachers and Nonteachers in Brazil: Prevalence and Adverse Effects, Journal of Voice, New York, v.26, n.5, 2012.

Podemos ainda verificar na figura 1 que professores apresentaram muito mais problemas de voz que limitam a capacidade em realizar a ocupação, comparados a profissionais não-professores. Quanto aos aspectos Absenteísmo relacionado à voz e Mudança na ocupação por problemas vocais, a diferença entre categorias também é bastante significativa, evidenciando mais uma vez que a categoria docente apresenta prejuízos vocais comparada aos não-professores.¹⁵

Comparando o resultado dos estudos, verifica-se semelhança entre Brasil e Estados Unidos relacionada a faixa etária em que a maioria dos sintomas de voz pioraram, a partir dos 30-39 anos persistindo na idade crescente, com prevalência no sexo feminino.¹⁵ Já no estudo realizado na Colômbia foi encontrado em 60% dos professores uma piora dos sintomas vocais a partir dos 50-59 anos com uma prevalência maior no sexo masculino.¹⁶ (Figura 2)



Figura 2. Piora dos Sintomas vocais relacionado à idade

FONTE: Roy N, Merrill RM, Thibeault S, Gray SD, Smith EM. Voice disorders in teachers and the general population: effects on work performance, attendance, and future career choices. J Speech Lang Hear Res. 2004;47(3):542-51; Cultiva LCC, Muñoz AI. Caracterización sociodemográfica y de salud vocal de docentes universitarios en Bogotá D.C., Colômbia. Rev Cubana Hig Epidemiol, Ciudad de la Habana, v.49, n.1, 2011

Vale ressaltar que a maioria dos estudos sobre voz docente relata prevalência de distúrbios vocais no sexo feminino, diferente do que foi verificado neste estudo realizado na Colômbia, apontando prevalência masculina, que provavelmente explica-se pelo fato de que na universidade pesquisada dois dos cursos são ministrados prioritariamente por homens, Direito e Ciências Contábeis, e apenas um com maioria feminina, Enfermagem.¹⁶

Quanto às principais diferenças dos estudos realizados no Brasil e nos Estados Unidos, envolveram o grau de efeitos que os distúrbios vocais podem provocar, como se pode verificar na figura 3.

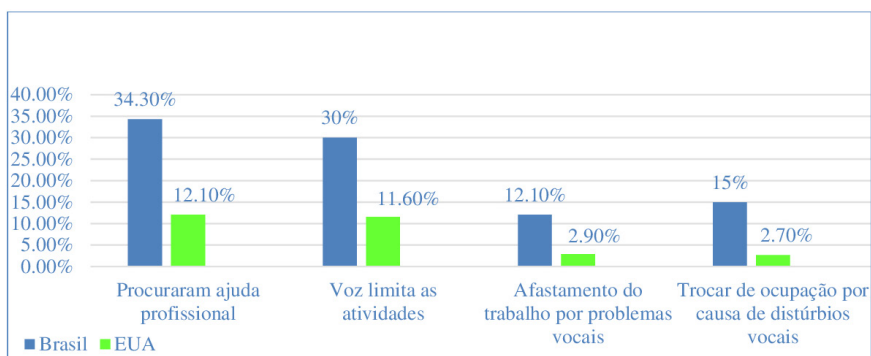


Figura 3. Maiores diferenças observadas entre os estudos realizados nos EUA e Brasil envolveram o grau de efeitos.

FONTE: Behlau M, Zambon F, Guerrieri AC, Roy N. Epidemiology of Voice Disorders in Teachers and Nonteachers in Brazil: Prevalence and Adverse Effects, *Journal of Voice*, New York, v.26, n.5, 2012.

A procura por ajuda profissional chama bastante atenção pois aparentemente pode se pensar que é um ponto positivo para o Brasil, no entanto, essa busca por ajuda pode refletir o quanto a atividade docente é altamente estressante em nosso país levando nossos docentes a se disporem mais em buscar tratamentos profissionais.

Segundo este estudo realizado no Brasil, os professores tem se preocupado cada vez mais em procurar ajuda profissional com médicos e fonoaudiólogos para o tratamento dessas alterações e problemas vocais ou até mesmo a fim de buscar aperfeiçoamento vocal.¹⁵

Sabe-se que as condições do ensino no Brasil diferencia-se com a dos Estados Unidos e outros países desenvolvidos principalmente

quanto as questões de remuneração, carga horária e estrutura, e tudo isso reflete no dia a dia, fazendo com que no Brasil muitos professores optem por trocar de ocupação em decorrência de alguma limitação vocal.

No entanto, mesmo com a crescente busca por esclarecimentos por parte dos docentes, ainda é necessário a propagação da importância dos cuidados vocais através da realização de campanhas, utilizando material impresso, rodas de conversa, palestras e outras atividades que visem a orientação, conscientização, capacitação e aperfeiçoamento da voz dos professores, objetivando a qualidade vocal destes profissionais dentro e fora das salas de aula.

Verifique nas figuras 4 e 5 nosso modelo de cartilha produzida para orientar e dar dicas preciosas aos docentes para manter o bem-estar e a saúde vocal.

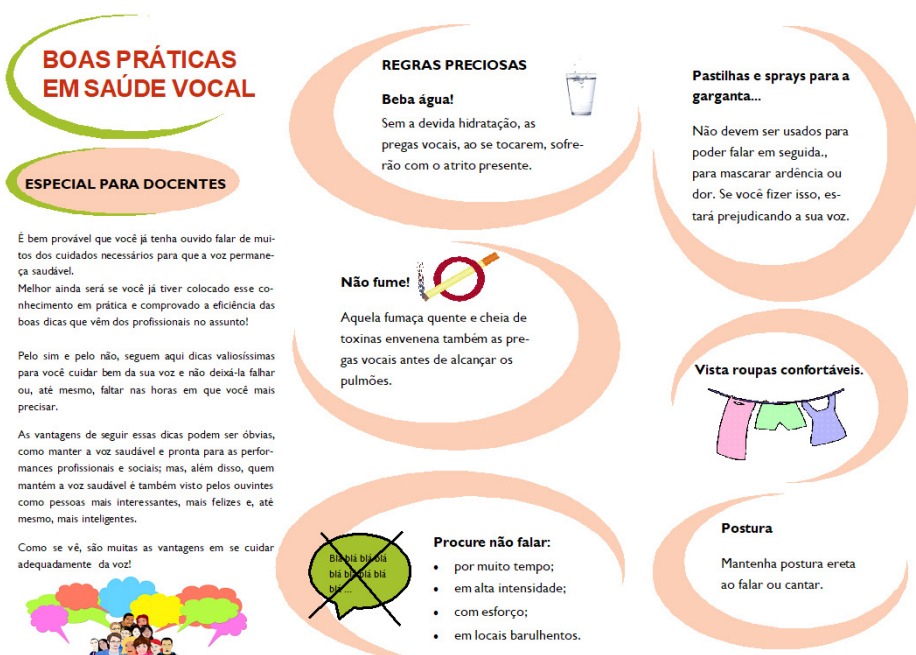


Figura 4. Cartilha Boas Práticas em Saúde Vocal: Especial para docentes – página 1
Fonte: Behlau M. et al. Voz profissional: aspectos gerais e atuação fonoaudiológica. In: Behlau, M. (Org.) Voz: o livro do especialista, Rio de Janeiro, v. 2, cap. 12, 2010; SBFa. Respostas para perguntas frequentes na área de voz profissional. PDF, 2013; 3º CONSENSO sobre voz profissional, Rio de Janeiro, 2004; Dragone MLOS. Programa de saúde vocal para educadores: ações e resultados. Rev. Cefac, 2011, nov-dez; 13(6): 1133-1143.

Atenção professora e professor!!!

• Fale olhando diretamente para os alunos

O hábito de falar voltado para a lousa dificulta a propagação do som e isso faz com que você tenha que aumentar o volume da voz. Além disso, se você precisa usar giz, inalará esse pó, que vai deixar seu trato vocal mais seco e pode



• Use formas alternativas para diminuir ruídos na sala de aula

Em vez de aumentar o volume de voz para pedir silêncio, combine sinais que não utilizem a voz com os alunos, como, por exemplo, elevar o braço ou estalar os dedos.



Se você apresenta, há mais de 20 dias, estes sintomas:

- Cansaço vocal,
- Garganta áspera ou seca,
- Esforço para falar,
- Pressão na garganta,
- Variação da voz durante o dia,
- Incapacidade para falar por longos períodos,
- Ardor na região da laringe,
- Queimação na garganta,
- Pigarro, tosse ao falar,
- Falhas na voz,
- Rouquidão ou perda da voz.

É muito importante que você procure um fonoaudiólogo especialista em voz ou um médico otorrinolaringologista que trabalhe especificamente com a laringe.

ALMEIDA; GOLDENBERG, 2000)

- Faça repouso vocal nos intervalos entre as aulas; boceje e tome goles de água em temperatura natural.
- Realize exercícios de aquecimento vocal antes das aulas e de desaquecimento ao final.

Fonte: Behlau M. et al. Voz profissional: aspectos gerais e atuação fonoaudiológica. In: Behlau, M. (Org.) Voz: o livro do especialista, Rio de Janeiro, v. 2, cap. 12, 2010; SBFa. Respostas para perguntas frequentes na área de voz profissional. PDF, 2013; 3º CONSENSO sobre voz profissional, Rio de Janeiro, 2004; Dragone MLOS. Programa de saúde vocal para educadores: ações e resultados. Rev. Cefac, 2011, nov-dez; 13(6): 1133-1143.

CONCLUSÃO

Com a estruturação deste capítulo, que buscou primeiramente explicar de maneira geral a temática Saúde Vocal Docente para trazer um entendimento amplo ao leitor sobre o universo em que seria submergido, e posteriormente aprofundando em realizar um comparativo claro e detalhado sobre diferenças e semelhanças sobre o tema em diferentes países, e ainda a produção de uma cartilha criada especialmente para docentes tratando de dicas, esclarecimentos e alertas para a manutenção da boa saúde vocal, verifica-se cada vez mais o quanto o assunto é importante e a necessidade de cada vez mais se falar sobre isso.

E falar não apenas com os profissionais da voz, mas também com a população em geral, que de uma maneira ou de outra acaba sendo

público destes profissionais que tem a voz como um de seus principais instrumentos de trabalho. Uma voz saudável não é um elemento solto, sem conexão a vários outros aspectos, ela faz parte de um ser humano que se cuida, que se preocupa com sua saúde, seu bem estar pessoal e profissional, e que assim consegue levar sua mensagem ao seu ouvinte da maneira mais completa e clara possível, seja ele um professor, cantor, radialista, ator, ou qualquer outro profissional que conte com sua voz no bom resultado do trabalho.

Campanhas de saúde vocal devem ser realizadas com mais frequência a fim de buscar a diminuição de sintomas e outros problemas apontados nos estudos analisados neste capítulo. Pequenos cuidados e atitudes diárias podem construir uma Saúde Vocal Docente com mais qualidade e responsabilidade mundialmente, independente dos recursos e estrutura que cada país ofereça.

REFERÊNCIAS

10. Araújo TM, Reis EJFB, Carvalho FM, Porto LA, Reis IC, Andrade JM. Fatores associados a alterações vocais em professoras. *Cad Saude Publica*. 2008; 24(6):1229-38. doi:10.1590/S0102-311X2008000600004
9. Auad ARB. Interferência de fatores ambientais e emocionais na voz de docentes universitários. Dissertação de Mestrado - Ciências Ambientais Saúde. Goiânia: Universidade Católica de Goiás; 2007.
17. Behlau M. et al. Voz profissional: aspectos gerais e atuação fonoaudiológica. In: Behlau, M. (Org.) *Voz: o livro do especialista*, Rio de Janeiro, v. 2, cap. 12, 2010.
2. Behlau M, Dragone MLS, Nagano L. A voz que ensina: o professor e a comunicação oral em sala de aula. Rio de Janeiro: Revinter; 2004; 1-49.
15. Behlau M, Zambon F, Guerrieri AC, Roy N. Epidemiology of Voice Disorders in Teachers and Nonteachers in Brazil: Prevalence and Adverse Effects, *Journal of Voice*, New York, v.26, n.5, 2012.
5. Behlau M, Zambon F, Guerrieri AC, Roy N. Panorama epidemiológico sobre a voz do professor no Brasil [Internet]. In: 17º Congresso Brasileiro de Fonoaudiologia e 1º Congresso Ibero-Americano de Fonoaudiologia; 2009:21-24; Disponível em <http://www.sbf.org.br/portal/anais2009/resumos/R1511-1.pdf>.
1. Bloch P. *Você quer falar melhor?* Revinter. Rio de Janeiro, 2002.
16. Cultiva LCC, Muñoz AI. Caracterización sociodemográfica y de salud vocal de docentes universitarios en Bogotá D.C., Colombia. *Rev Cubana Hig Epidemiol, Ciudad de la Habana*, v.49, n.1, 2011. Disponível em: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-30032011000100007

21. Dragone MLOS. Programa de saúde vocal para educadores: ações e resultados. Rev. Cefac, 2011, nov-dez; 13(6): 1133-1143.
8. Dragone MLOS, Reis R, Sichirolli S, Behlau MS. Desgaste vocal do professor: um estudo longitudinal. Rev Bras. Soc Fonoaudiol. 1999;3(5):50-7.
14. Ferreira LP, Giannini SPP, Figueira S, Silva EE, Karmann DF, Souza TMT. Condições de produção vocal de professores da prefeitura municipal de São Paulo. Distúrbios Comun. 2003;14(2):127-34.
6. Ferreira LP, Giannini SPP, Latorre MRDO, Simões-Zenari M. Distúrbio de voz relacionado ao trabalho: proposta de um instrumento para avaliação de professores. Distúrbios comun. 2007;19(1): 127-36.
3. INEP (Instituto Nacional de Estudos e Pesquisas Educacionais). Censo *do professor*, 2002: perfil dos docentes de educação básica. Ministério de Educação e Cultura: Brasília; 2004.
12. Penteadó RZ, Bicudo -Pereira IMT. A voz do professor: relações entre trabalho, saúde e qualidade de vida. Rev. Bras. Saúde Ocupacional. São Paulo; 1999; 5: 109-130.
13. Roy N, Merrill RM, Thibeault S, Gray SD, Smith EM. Voice disorders in teachers and the general population: effects on work performance, attendance, and future career choices. J Speech Lang Hear Res. 2004;47(3):542-51.
7. Roy N, Merrill RM, Thibeault S, Parsa RA, Gray SD, Smith EM. Prevalence of voice disorders in teachers and the general population. J Speech Lang Hear Res. 2004;47(2):281-93. doi:10.1044/1092- 4388(2004/023).
11. Russel A, Oates J, Greenwood KM. Prevalence of voice problems in teachers. J Voice. 1998;12(4):467-79. doi:10.1016/S0892-1997(98)80056-8
18. SBFa. Respostas para perguntas frequentes na área de voz profissional. PDF, 2013. Disponível em: www.sbf.org.br>portal>pdf>faq_voz_profissional.pdf.
19. Terceiro Consenso sobre voz profissional, Rio de Janeiro, 2004. Disponível em: <http://abor-lccf.org.br>
4. Wisner A. Por dentro do trabalho. FDT / Oboré: São Paulo; 1987.

ITINERÁRIO TERAPÊUTICO DE USUÁRIOS DE PRÁTICAS INTEGRATIVAS E COMPLEMENTARES

Charles Britto Oliveira Gomes^{2*};
Frederico Cortes do Nascimento^{3*};
Reginaldo Teixeira Mendonça^{4*};
Ellen Synthia Fernandes de Oliveira^{5*};
Pierre Alexandre dos Santos^{6*}.

RESUMO

As Práticas Integrativas e Complementares (PICs) possuem em seu histórico características singulares de acordo com cada contexto social e cultural, variando o acesso e a aceitação segundo as classes sociais, sexo, além de outras variáveis. Além disso, algumas práticas, por gozarem de certo prestígio e elitismo, podem se associar às facilidades provenientes do mercado de saúde para se estruturarem. Desse modo, descrever os itinerários ou percursos até o acesso e uso de PICs pode fortalecer canais ou “estradas” até a concretização de seus usos. Diante disso, o objetivo deste constructo será conhecer o uso e acesso as PICs, relacionando a seu itinerário terapêutico. Observou-se que a procura por tais práticas, seja no sistema de cuidado profissional, *folk* (tradicional) ou popular (informal), apresenta-se de forma não linear, representada de acordo com crenças, valores socioculturais e a partir da oferta

2 * Mestrando do PPGAAS. E-mail: charlesdsai@hotmail.com.

3 * Mestrando do PPGAAS.

4 * Prof. Dr. Coorientador – Faculdade de Farmácia – Universidade Federal de Goiás.

5 * Profa Dra Coorientadora – Universidade Federal de Goiás.

6 * Prof. Dr. Orientador – Faculdade de Farmácia – Universidade Federal de Goiás.

de informações, bens e serviços. Conclui-se que as peculiaridades da biografia do usuário permitem inferir uma narrativa biográfica que, enquanto dados preliminares, subsidiará o confronto entre os diferentes itinerários e entre os diferentes acessos às PICs. Não obstante, permite traçar relações com questões e contextos mais amplos, como o cenário político e econômico, construindo perspectivas que se orientam a subsidiar pesquisas com abordagens qualitativas.

Palavras-chave: Itinerário terapêutico. Acesso aos Serviços de Saúde. Práticas Integrativas e Complementares.

INTRODUÇÃO

Tecer uma argumentação sobre a busca da cura e o acesso de indivíduos e coletividades aos serviços de saúde, configurando seu itinerário terapêutico, exige minimamente uma visão cuidadosa, e ampliada sobre os sujeitos em seu meio cultural, político, econômico, sócio histórico entre outros, bem como conhecer os serviços com suas facilidades e dificuldades, além dos fatores que mediam ambos, como transporte, acesso a informação e outros. Recorte especial e feito nos serviços de Práticas Integrativas e Complementares (PICs), o que configura um peculiar campo relacional com seus processos, fenômenos e idiossincrasias.

Na contemporaneidade, nossa sociedade privilegia a ciência médica ocidental e hegemônica, ainda que as representações sociais do corpo e da saúde direcionem o sujeito enfermo na busca de cuidados mais naturais e populares, especialmente quando as alterações orgânicas não prejudiquem a qualidade de vida, sua produtividade e rotina diária. Assim, importante é diferenciar os sistemas de cuidado a saúde, reconhecendo a multiplicidade de recursos e possibilidades terapêuticas e a liberdade de escolha que cada indivíduo possui, respeitando seu modo de pensar, coerência e articulação com conteúdos diversos.¹

No que tange aos Sistemas de Cuidados de Saúde (*Health Care System*), Kleinman em 1980 apontou três domínios que se relacionam e interpenetram toda e qualquer sociedade, a saber: o popular, o *folk*, e o profissional. Entendendo que até chegar a assistência biomédica (profis-

sional), pode-se o sujeito, de modo prévio ou concomitante, procurar também o setor popular (automedicação e cuidados domiciliares e familiares) e o setor *folk* (tradicional com raizeiras, benzedores, curandeiras etc.).^{2,3}

Ao descrever a medicina popular, Dominguez relata que, embora haja uma hegemonia e relativa universalização da medicina científica, essa permite, ou melhor, a sociedade demanda a existência de diferentes sistemas de assistência, tendo nas medicinas alternativas, agora denominadas no Brasil de PICs, uma significativa evidência e curiosidade.⁴

As PICs pautam-se por um paradigma complexo, sistêmico e apresentam-se com um caráter contra hegemônico, orientam-se frequentemente a uma abordagem familiar e comunitária, com participação ativa e empoderamento dos usuários, estímulo ao autocuidado e a auto cura, bem como a reposição do sujeito e seu contexto social/familiar no centro do processo terapêutico e a adoção de metodologias participativas, holísticas que valorizem saberes e práticas não-biomédicas e múltiplas formas de vivências e técnicas de cuidado⁵, a serem implementadas nos sistemas de saúde com segurança, eficácia, qualidade, acesso garantido e uso racional.^{6,7}

Tais práticas terapêuticas suprem uma demanda social, pois oferecem outras trajetórias e formas de solução ou alívio para a questão do sofrimento.⁸ Nesse sentido, o itinerário terapêutico, campo pouco estudado no Brasil, denota o caminho das pessoas em busca do cuidado em saúde. Pauta-se em abordagem socioantropológica para descrever o trajeto que objetiva resolver os problemas de saúde, incluindo saberes e práticas que contemplam cuidados caseiros, religiosos, assistência e atenção a saúde institucionalizados, entre outros.⁹

As escolhas feitas pelos indivíduos para solucionar suas questões de saúde, caracterizando seu itinerário terapêutico, eram descritas nos primeiros estudos sobre o tema, alinhados com as teorias sobre *illness behavior* (comportamento do enfermo), como orientadas por um processo de avaliação racional pautada no custo-benefício. Os estudos sobre *illness behaviour* investigavam como valores culturais determinavam o volume de utilização de serviços de saúde, evidenciando fatores extra biológicos na definição popular sobre saúde/doença e sobre as estratégias de cuidado. Assim, no último terço do século XX, emer-

giram trabalhos que investigavam os aspectos cognitivos e interativos pertinentes aos processos de escolha e tratamento de saúde, envolvendo o coletivo (redes sociais) e as interpretações e percepções sobre saúde-doença-cuidado.¹⁰

Dessa forma, conhecer tais itinerários configura-se como instrumento para qualificação da assistência, ainda que tais percursos não coincidam *ipsi literis* com fluxos ou diagramas pré-definidos, apresentando de modo idiossincrático a percepção do indivíduo sobre a doença e o tratamento.⁹

Em relação às PICs, tais caminhos são construídos e inseridos na sociedade por meio de processos biolíticos, pautados na formação de políticas públicas e nos cuidados com o corpo. E por isso, são particularizadas em cada contexto sociocultural, a partir dos sujeitos envolvidos, e, portanto, sua promoção é sensível ao capital cultural, econômico e social, levando a necessidade de estruturar serviços para que as mesmas ocorram.

O “CAMINHO” PARA O ITINERÁRIO TERAPÊUTICO

Pereira relata que a antropologia médica ou antropologia da saúde associa-se as dimensões do tempo e espaço, percorrendo sobre um tempo de ausência ou presença e um lugar próximo ou distante. Sem a pretensão de aprofundar nesse campo, sabe-se que tal ciência não nega o viés biológico, mas, inexoravelmente acrescenta o cultural, social e outros para maior compreensão e abordagem da saúde/doença. Ao citar Kleinman e Petryna (1996)^{7*} destaca os processos sociais que são vividos, sentidos, organizados e contestados nas realidades individuais e sociais, e por isso, faz-se necessário compreender as narrativas dos sujeitos e de seus sofrimentos, situando-os em contextos locais, nos quais o processo saúde/adoecimento é percebido e enfrentado.¹¹

A experiência da enfermidade, a história de vida e o itinerário terapêutico possibilitam a compreensão dos sentidos e significados do momento de dor, bem como o componente sociocultural que determina

7 * Kleinman, A.; Petryna, A. *Health: anthropological aspects*. In: Levinson, D.; Ember, M. (Edits.). *Encyclopedia of Cultural Anthropology*. v. 10. New York: Henry Holt Company, 1996. p. 6495-6499.

as escolhas de cuidado, a priori, em uma lógica popular/domiciliar até a entrada no setor profissional de cuidado a saúde.¹²

Os profissionais de saúde, focados na lógica clínica, pouco reconhecem a experiência da enfermidade na perspectiva do sujeito que sofre¹², tentando, via de regra, classificar os sinais e sintomas em uma lógica já conhecida e pré-estabelecida pelas normas, diretrizes e protocolos vigentes.

Ao discutir educação em saúde, Hermida e colaboradores corroboram a influência da cultura na escolha de terapeutas e usuários por instrumentos, estratégias e processos de cuidado, compreendendo a saúde, em uma perspectiva cultural, como processos interativos entre humanos na elaboração e significação do ser/estar saudável.¹³ A cultura é então entendida como um conjunto de elementos compartilhados por um grupo social que inclui os significados construídos a partir de interações e ações sociais com seus valores, símbolos, normas e práticas.¹⁴

As múltiplas doenças e desequilíbrios físicos, emocionais entre outros, levam os indivíduos doentes e seus pares envolvidos (como terapeutas, amigos e especialmente familiares) a produzirem respostas pertencentes a um universo de saberes, práticas, valores e crenças que são por eles compartilhados, formulando e (re)produzindo um conjunto de soluções, receitas práticas e proposições genéricas.¹

O conceito de itinerário terapêutico não é uníssono quanto aos referenciais teóricos, haja vista oscilar os modelos explicativos que buscam compreender como as estruturas sociais modelam a trajetória das pessoas na procura de solução de uma doença, ou como sujeitos e coletivos percebem e reagem a um problema de saúde. Por isso, advoga-se pelas abordagens que privilegiem uma “interpretação e compreensão, capaz de recuperar, contextualizar e reconstruir as trajetórias, a partir dos sujeitos implicados no processo do cuidado”.¹⁰

Apesar da existência de fluxos programáticos para dirigir o caminho dos cidadãos pelo sistema de saúde, percebe-se que esses não correspondem via de regra, aos trajetos percorridos ou pretendidos pelos usuários, que acabam por peregrinar de modo malsucedido pelo sistema de saúde.¹⁰

Acredita-se que um itinerário terapêutico seja construído a partir da vivência da enfermidade, tal percurso diz respeito a processos reflexivos e de escolhas pelos sistemas de cuidado a saúde, que são influenciados pelos significados partilhados pelo meio social. Assim, tem-se como sinônimo de itinerário terapêutico a procura por cuidados que abarcam práticas individuais e socioculturais de saúde em termos de trajetos percorridos por sujeitos, na tentativa de solucionar seus problemas de saúde.¹⁵

Tal análise torna-se importante, pois cada cultura vivencia uma realidade social de uma forma particular (idiossincrática), e de acordo com Nunes os vários grupos sociais expressam sua vida, produzindo-a a partir de teorias próprias sobre o corpo e a saúde.¹⁶

OS SUBSISTEMAS DE CUIDADO DE SAÚDE

Arthur Kleinman em seu livro *“Patients and healers in the context of culture: An exploration of the borderland between anthropology, medicine, and psychiatry”*, analisando os cuidados médicos em uma sociedade complexa, postulou em 1980 três setores interconectados: o setor popular, o setor folk ou do povo, e o setor profissional. Cada qual com seu olhar para o complexo saúde/doença e seu cuidado.³

Para o autor, o setor popular, não profissional, não especialista da sociedade é um domínio secular, no qual saúde e doença são a priori reconhecidas. Caracteriza-se pelas crenças que indivíduos e coletivos possuem sobre a vida, o corpo e a relação saúde/doença. Incluem ações terapêuticas utilizadas sem ônus e sem a consulta a médicos (profissionais da saúde) ou curandeiros do povo.³

No que diz respeito aos cuidados médicos primários, o setor popular destaca-se como o real local de cuidado em qualquer sociedade, tendo na família, e nas mulheres, o principal palco de reconhecimento e tratamento da doença e tem como opcoes:

os auto tratamentos ou automedicação; o conselho ou tratamento dados por um parente, amigo, vizinho ou colega de trabalho; as atividades de cuidados mútuos numa igreja, o culto ou grupo de au-

toajuda; a consulta com outra pessoa secular que tem experiência específica e conhecimento sobre uma desordem particular ou de tratamentos de um estado físico, etc.²

Quando o autocuidado ou automedicação (setor popular) não obtém resultado, os indivíduos, nas várias sociedades, recorrem ao setor folk e ao setor profissional. Tal escolha é mediada ou influenciada pelo contexto e modelo explicativo utilizado para interpretação da origem da doença, bem como, por questões práticas associadas ao pagamento, tipo de especialista e logística de acesso ao serviço / cuidado em saúde.³

O setor folk, bastante utilizado em sociedades não industrializadas^{8*}, pode possuir caráter sagrado e secular. Ainda que seus diversos tipos de especialistas não pertençam ao sistema médico oficial, se posicionam entre o setor popular e o profissional e variam em reflexo a sociedade, podendo ser: pajés, benzedeiras, raizeiros ou herbanários, especialistas espirituais, xamãs, curandeiros, videntes, entre outros.³

Tais especialistas, em sua heterogeneidade, possuem abordagens holísticas no que tange a saúde/doença, associando aspectos individuais e comportamentais com suas relações sociais, ambientais e sobrenaturais. O tratamento pode envolver o uso de chás, defumações, banhos com ervas, rezas específicas, entre outros.³

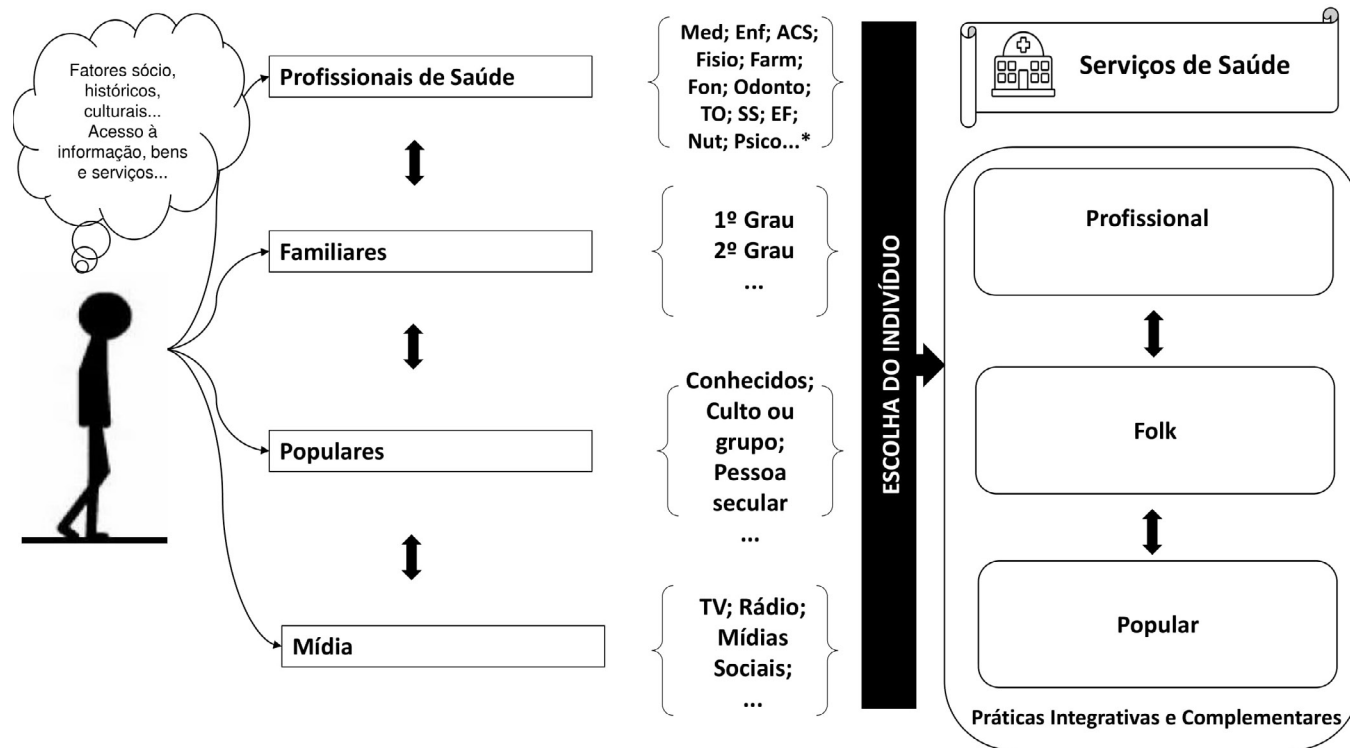
São por vezes designados pelo setor profissional como “charlatanismo” e “curandeirismo”, e por isso, com potencial risco à saúde individual e coletiva. Há, no entanto, relativo reconhecimento por parte de autoridades médicas que observam vantagens na saúde pública, especialmente pela busca de soluções coletivas e comunitárias para os problemas emergentes.¹⁷

A própria Organização Mundial de Saúde (OMS) recomendou em 1978 a promoção, desenvolvimento e integração da medicina tradicional à medicina científica moderna, com atividade coordenada, com respeito, reconhecimento e colaboração entre os especialistas dos vários setores de saúde.^{18, 19}

8 * Deve-se considerar o recorte temporal do autor, em 1980, final do século XX, tendo os países asiáticos, em especial a China como contraposto nessa relação industrialização e uso do setor folk de cuidado em saúde.

O setor profissional constitui o sistema médico hegemônico caracterizado pelas profissões de saúde organizadas, legalmente reconhecidas. Assim, a medicina convencional e suas relações simbióticas com o mercado da saúde, equipamentos médicos e indústria farmacêutica possui interesses e demandas próprias atendendo ao contexto econômico, político, cultural, histórico entre outros, que nem sempre contemplam os interesses individuais e sociais.¹⁸

Assim, no que tange ao uso dos setores de saúde, o indivíduo quando acometido de lesões ou desequilíbrios orgânicos fazem uso dos diferentes subsistemas de cuidado, de modo separado, simultâneo ou sequencial, emergindo uma rede terapêutica², escolhendo conforme a crença da terapêutica que lhe é apropriada para resolver seu problema.¹⁸ (Figura 1)



*Profissionais de Saúde: Áreas * Medicina; Enfermagem; Agente Comunitário de Saúde; Fisioterapia; Farmácia; Fonoaudiologia; Odontologia; Terapia Ocupacional; Serviço Social; Educação Física; Nutrição; Psicologia; entre outros.

Figura 1 – Representação dos caminhos percorridos até os serviços de saúde

Fonte: Elaborado pelos autores.

O ITINERÁRIO TERAPÊUTICO COMO ESCOLHA DO CUIDADO

O tratamento do indivíduo passa por uma larga rede, começando com o conselho da família, amigos, vizinhos e outros, depois o indivíduo passa a movimentar-se entre os especialistas folk ou por entre os médicos e profissionais de saúde.²

A busca por tratamento e cura se dá de modo individual, singular e utiliza um vasto arsenal, próprio de cada sujeito, com saberes e práticas que ora se complementam, ora se contrapõem. Tais escolhas implicam situações variadas com a utilização de técnicas convencionais da biomedicina ou psicoterapia, até práticas associadas às experiências religiosas ou metafísicas, além do uso de saberes e práticas tradicionais.^{2,20}

Ao se investigar as concepções de saúde e o itinerário terapêutico de adultos de um município de pequeno porte, Merino e Marcon constataram que homens referem menos patologias que as mulheres e essas, normalmente, iniciam a busca de tratamento de modo mais precoce. Sendo que as mesmas já iniciam no sistema formal ou profissional de saúde, denotando que as experiências individuais e as influências sociais determinam diferenças entre os sexos na maneira de reconhecer as enfermidades e buscar soluções para as mesmas.²¹ Para as autoras, as narrativas coletadas pela pesquisa permitiram estabelecer um percurso que, em sua maioria inicia-se pela automedicação, que se segue pela procura de profissional do estabelecimento comercial (farmácia) e só aí, ocorre a procura pelo serviço oficial de saúde.²¹

Dominguez por sua vez, ao objetivar conhecer a relação vivencial (simbólica e empírica) que a população idosa possui com a medicina popular (crenças, práticas, usos e costumes), identificou como principais determinantes: grau de escolaridade, situação econômica, recurso ao curandeiro, doenças crônicas, relações familiares e estado de saúde.⁴

Assim, as medicinas populares (diferentes das medicinas alternativas ou holísticas), também chamadas de medicinas primitivas ou para Fontes e Sanches de herboristas (baseadas nas plantas) são pautadas em sistemas médicos locais, caracterizados pelo uso de automedica-

ção, chás, e a promessas e procissões, definindo-as como um arcabouço de crenças e conhecimentos do povo ou profanos não profissionais, em oposição ao erudito. Como possibilidade destes, utiliza-se emplastro, cataplasmas, infusões, inalações, balsamos, ventosas, massagens, cura termal e vomitivos.²²

AS PRÁTICAS INTEGRATIVAS E COMPLEMENTARES COMO POSSIBILIDADE TERAPÊUTICA

As PICs nesse sentido, podem perpassar todos os subsistemas descritos por Kleinman a partir da antropologia da saúde. Essas contemplam desde sistemas médicos complexos até o saber e cultura popular. São denominadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como medicina tradicional e medicina complementar/alternativa (MT/MCA) e pautam-se por um modelo humanizado e integral de atenção, estimulando os mecanismos naturais de prevenção de agravos, promoção e recuperação da saúde.^{23,24}

O Brasil orienta-se a implementação destas práticas já implantadas por políticas públicas²⁵, ampliadas em 2017 por mais 14 diferentes práticas a partir da Portaria GM/MS n. 849/2017²⁶. Assim, constitui-se um grande rol de possibilidades terapêuticas disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS), legitimando também seu uso na dinâmica do sistema complementar e suplementar de saúde, por meio da iniciativa privada, bem como, fomenta-se a disseminação e utilização dessas práticas no universo de cuidado privado e domiciliar.

No que diz respeito ao SUS, o universo de práticas contempladas pelas portarias e políticas públicas de saúde podem ser visualizadas na Figura 2.

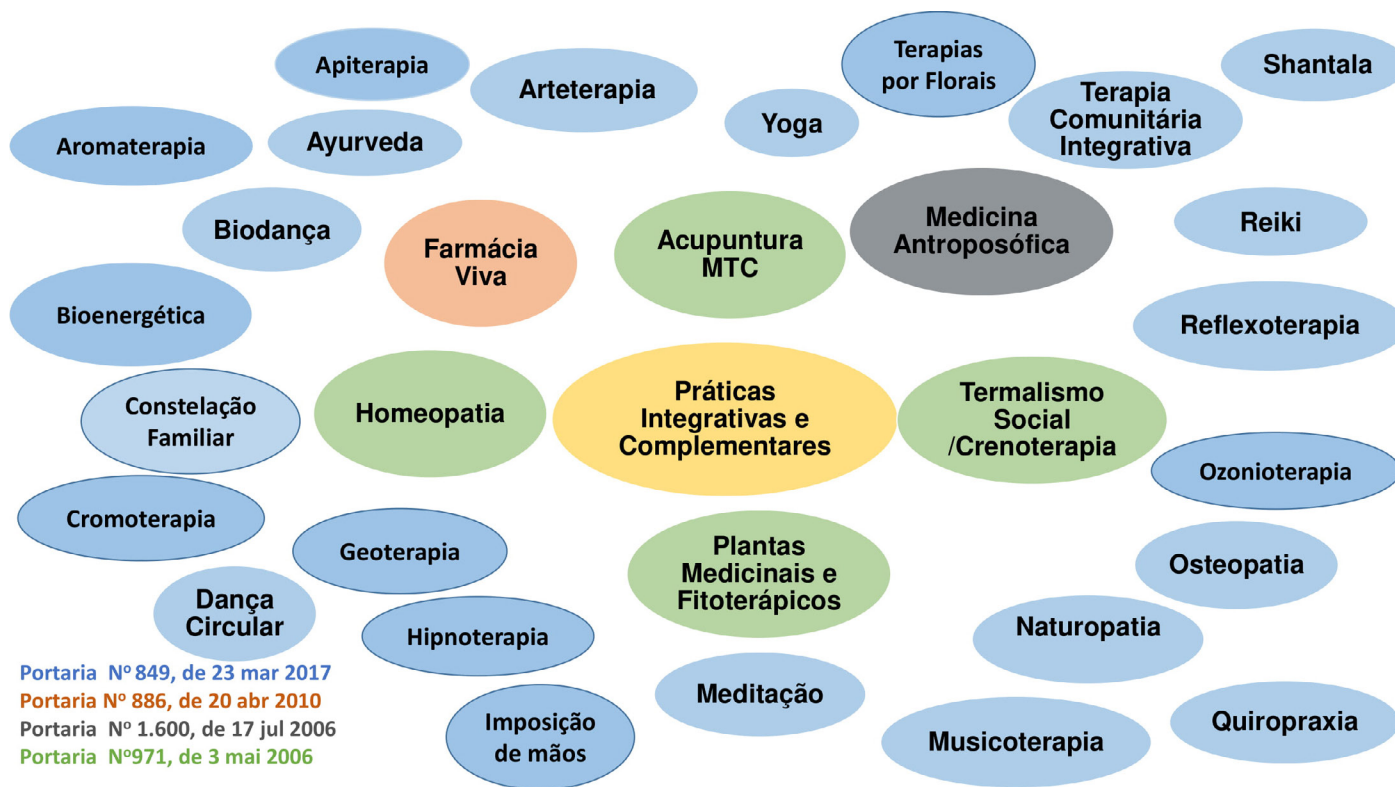


Figura 2 – Práticas integrativas e complementares instituídas no sistema único de saúde (sus)

Fonte: Elaborado pelos autores.

Em sua multiplicidade e polissemia, as PICs, ainda que subestimada, tem obtido notoriedade e espaço não só no “mercado de saúde”, mas também, no ideário e nas representações sociais que indivíduos e coletivos constroem acerca do cuidado em saúde, visto que a “arte de cuidar” e sobremaneira trabalhada por terapeutas que, empoderados desse velho/novo, ou melhor, diferente paradigma, acolhem a dor e sofrimento dos sujeitos terapeutizados resignificando, acalentando e promovendo resolutividade com eficácia e eficiência.

CONCLUSÕES

O itinerário terapêutico é vivenciado e descrito pela experiência da busca da saúde, e construído a partir, especialmente, de narrativas oriundas de sujeitos marcados por fatores socioculturais que determinam suas escolhas. Tais escolhas, amiúde, iniciam-se por cuidados populares com relativa resistência à entrada no setor profissional.

Advoga-se que o cuidado prestado aos usuários dos sistemas de saúde deve ser problematizado a partir de pesquisas qualitativas mediadoras de narrativas biográficas, que representam um importante recurso para reflexão e revisão da atenção e assistência à saúde, de modo a permitir relações com contextos mais amplos, transcendendo o modelo biologizante que subsidia a medicina científica e a história natural das doenças.

Assim, as buscas pelos sistemas de cuidado à saúde são influenciadas pela cultura e suas relações, seja o sistema oficial ou profissional, ou os sistemas folk ou tradicional e o familiar ou popular, nos quais ancoram-se hábitos e regras de conduta com múltiplas abordagens terapêuticas que interagem com uma paradoxal concorrência e complementariedade.

REFERÊNCIAS

1 - ALVES, P.C.A.; SOUZA, I.M.A. Escolha e avaliação de tratamento para problemas de saúde: considerações sobre o itinerário terapêutico. In: _____. **Experiência de doença e narrativa**. Rio de Janeiro: Fiocruz, 1999. p. 125-138.

26 - BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria n. 849**, de 27 de março de 2017. Inclui a Arteterapia, Ayurveda, Biodança, Dança Circular, Meditação, Musicoterapia, Naturopatia, Osteopatia, Quiropraxia, Reflexoterapia, Reiki, Shantala, Terapia Comunitária Integrativa e

Yoga a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares. 2017. Disponível em: <http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/documentos/prt_849_27_3_2017.pdf>. Acesso em: 2 out. 2018.

24 - BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria n. 971**, de 3 de maio de 2006: aprova a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde. 2006. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2006/prt0971_03_05_2006.html>. Acesso em: 2 out. 2018.

25 - BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Política nacional de práticas integrativas e complementares no SUS**: atitude de ampliação de acesso/Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. Departamento de Atenção Básica. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2015. 96 p. il.

23 - BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria-Executiva. Secretaria de Atenção a Saúde. **Glossário Temático**: práticas integrativas e complementares em saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2018.

9 - CABRAL, A.L.L.V.; MARTINEZ-HEMAEZ, A.; ANDRADE, A.A.G.; CHERCHIGLIA, M.L. Itinerários terapêuticos: o estado da arte da produção científica no Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva** 2011;16(4):4433-4442. [online] 2011, 16 [Acesso em: 13 mar 2017]. Disponível em: <<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=63020978016>>. Acesso em: 13 mar. 2017.

4 - DOMINGUEZ, M. F. Recurso a medicina popular. **ETNICEX - Revista de Estudios Etnográficos**, Cáceres, v.1, n.1, p. 61-78, 2010.

22 - FONTES, A. L.; SANCHES, J. D. **Medicina Popular Barrosã**: Ensaio de antropologia medica. 2. ed. Lisboa: Editorial Notícias, 2000.

15 - GERHARDT, T.E. Itinerários terapêuticos em situações de pobreza: diversidade e pluralidade. **Cad. Saúde Pública** [Internet]. 2006; 22(11): 2449. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/csp/v22n11/19.pdf>>. Acesso em: 5 mar. 2009.

18 - HELMAN, C. G. **Culture, health and illness**. 4. ed. London: Arnold Publishers, 2001.

13 - HERMIDA, P.M.V.; MARCAL, C.C.B.; EBSSEN, E.S.; HEIDEMANN, I.T.S.B.; MEIRELLER, B.H.S. Educação em Saúde nas Práticas do Subsistema Profissional de Saúde. **Ver Baiana Enferm** [online]. 2016 abr/jun; 30 (2): 1-12. Disponível em: <<https://portalseer.ufba.br/index.php/enfermagem/article/view/15726>>. Acesso em: 20 jun. 2017.

19 - INTERNATIONAL CONFERENCE ON PRIMARY HEALTH CARE. Declaration of Alma-Ata. **WHO Chron**. 1978 Nov;32(11):428-30. Disponível em: <http://www.who.int/publications/almaata_declaration_en.pdf>. Acesso em: 2 out. 2018.

3 - KLEINMAN, A. **Patients and healers in the context of culture**: An exploration of the borderland between anthropology, medicine, and psychiatry. Berkeley: University of California Press, 1980.

14 - LANGDON, E.J.; WIIK, F.V. Antropologia, saúde e doença: uma introdução ao conceito de cultura aplicado as ciências da saúde. **Rev latino am enferm** [Internet]. 2010;18(3):173-81. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0104-11692010000300023>>. Acesso em: 17 abr. 2013.

20 - MALUF, S.W. Mitos colectivos, narrativas pessoais: cura ritual, trabalho terapêutico e emergência do sujeito nas culturas na “nova era”. **Mana**, 11: 499-528, 2005.

21 - MERINO, M.F.G.L.; MARCON, S.S. Concepções de saúde e itinerário terapêutico

adotado por adultos de um município de pequeno porte. **Rev. bras. enferm.** [Internet]. 2007 dec.; 60(6): 651-658. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-71672007000600007&lng=en>. Acesso em: 2 jun. 2018.

12 - NABAO, F.R.Z.; MARUYAMA, S.Y.T. A experiência da enfermidade e o itinerário terapêutico vivenciado por uma pessoa com infarto. **Rev Eletr Enf.** [Internet] 2009 jan/abr.;11(1):101-9. Disponível em: <<http://www.fen.ufg.br/revista/v11/n1/v11n1a13.htm>>. Acesso em: 1º jul. 2018.

16 - NUNES, B. **O saber médico do povo**. Lisboa: Fim de Século, 1997.

2 - PATRAO, A.L.; VASCONCELOS-RAPOSO, J. A diversidade de itinerários terapêuticos da população da Ilha de Moçambique – O popular, o folk e o profissional. *Africa, Sao Paulo*. v. 31-32, p. 11-33, 2011/2012

11 - PEREIRA, P. Antropologia da Saúde: Um lugar para as abordagens antropológicas a doença e a saúde. **Revista de Antropología Experimental**, 15: 23-46 (2015). [<http://hdl.handle.net/10953/682>]. Disponível em: <<http://ruja.ujaen.es/bitstream/10953/682/1/2294-7905-1-PB.pdf>>. Acesso em: 1o jul. 2018.

17 - PUTTINI, R.F. Curandeirismo e o campo da saúde no Brasil. **Interface – Comunicação, Saúde, Educação**, Botucatu, 12(24): 87-106, Jan./Mar. 2008.

10 - SILVA, N.E.K.; SANCHÓ, L.G.; FIGUEIREDO, W.S. Entre fluxos e projetos terapêuticos: revisitando as noções de linha do cuidado em saúde e itinerários terapêuticos. **Ciênc. saúde coletiva** [Internet]. 2016 mar.; 21(3): 843-852. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/1413-81232015213.08572015>>. Acesso em: 1o jul. 2018.

8 - SOUZA, E.; ALEXANDER, A.; LUZ, M. Bases socioculturais das práticas terapêuticas alternativas. **Hist. cienc. saúde**, Manguinhos, Rio de Janeiro, v. 16, n. 2, p. 393 - 405, June 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-59702009000200007&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 14 mar. 2017.

5 - TESSER, C.; SOUZA, I. Atenção primária, atenção psicossocial, práticas integrativas e complementares e suas afinidades eletivas. **Saúde soc.**, São Paulo, v. 21, n. 2, p. 336-350, June 2012. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-12902012000200008&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 13 mar. 2017.

6 - WORLD HEALTH ORGANIZATION. The word medicines situation – Traditional medicines: global situation, issues and challenges, 2011. [Acesso em: 13 mar 2017]. Disponível em: <<http://digicollection.org/hss/en/m/abstract/Js18063en/>>.

7 - WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO Traditional Medicine Strategy**. 2014-2023. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/92455/1/9789241506090_eng.pdf>. Acesso em: 17 mar. 2017.

DANÇA CIRCULAR NO CONTEXTO DA SAÚDE: ABORDAGENS E PERSPECTIVAS NO CENÁRIO BRASILEIRO

Frederico Côrtes do Nascimento⁹

Charles Britto Oliveira Gomes¹

Nathalie de Lourdes Souza Dewulf¹⁰

Contato: frednascimentto@gmail.com

RESUMO

Buscou-se construir, a partir de uma revisão narrativa, uma reflexão sobre a dança circular (DC) no contexto da saúde no cenário brasileiro. Diante disso, partiu-se da abordagem das características e fundamentação da DC para posteriormente se adentrar na sua realidade na área da saúde. Dessa forma, com o intuito de se vislumbrar as perspectivas de utilização da prática na atualidade, a discussão fluiu na abordagem da DC dentro do Sistema Único de Saúde (SUS), desde a inclusão na Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares, justificando sua importância, e de sua disseminação pelo país. Ademais, são apresentados estudos científicos realizados que demonstraram impacto na qualidade de vida dos pacientes e na sua saúde mental. Porém, demonstra-se uma área com necessidade de reflexão e análise do conheci-

9 Fisioterapeuta, Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Assistência e Avaliação em Saúde da Universidade Federal de Goiás;

10 Farmacêutica, Doutora em Ciências Médicas, Docente do Programa de Pós-Graduação em Assistência e Avaliação em Saúde da Universidade Federal de Goiás.

mento empírico, para assim se buscar subsídios que embasem as futuras abordagens e estudos científicos. Além disso, acredita-se que a forma como a DC tem sido tratada diante do meio da área da saúde, com sua dispersão no território brasileiro, mesmo que tímida, serve como parâmetro para se acreditar na viabilidade de sua consolidação junto ao SUS e desse modo ser acolhida e valorizada pela sociedade.

Palavras-chave: Dança Circular. Práticas Integrativas e Complementares. Sistema Único de Saúde.

INTRODUÇÃO

Atualmente, muitas pessoas têm buscado estratégias alternativas de tratamento e/ou prevenção quanto a atenção à sua saúde ou a de seus próximos. Sendo que para isso muitas práticas vêm sendo criadas e outras vêm sendo resgatadas de tradições culturais antigas e que têm, ora substituído, ora atuado em conjunto com os recursos terapêuticos e medicamentosos contemporâneos.

Uma abordagem que tem sido colocada em pauta quanto a seus benefícios na área da saúde é a Dança Circular (DC) ou Dança Sagrada, prática sistematizada na década de 70, mas que traz uma bagagem cultural de inúmeros povos e de datas remotas. Há poucos anos, em 2016, no Brasil, teve-se a abertura para a inclusão da DC no sistema público de saúde, sendo considerada uma Prática Integrativa Complementar em Saúde (PICS) e que anda sistematizada junto às políticas do Sistema Único de Saúde (SUS)¹.

Contudo, a entrada da DC na atenção básica ainda está em processo, porém o que se observa até o momento é uma inserção e apropriação por parte dos profissionais de saúde de forma desigual no território brasileiro, mas que com o surgimento de estudos que mostrem os benefícios da prática para a sociedade, essa pode ter sua implementação nos serviços de saúde facilitada e disseminada. Diante disso, buscar-se-á nesse capítulo contextualizar as danças circulares, apresentar os benefícios relatados na literatura direcionados para a saúde, discutir a dança circular como uma PICS e assim, inferir as perspectivas para o processo de aceitação da mesma como uma ferramenta para a saúde no Brasil.

CONTEXTUALIZANDO A DANÇA CIRCULAR

A DC é uma prática desenvolvida em roda, com origens ancestrais e inseridas em contextos simbólicos, realizada em grupos, acompanhada de cantos e movimentos de mãos e braços. Inspirada em culturas tradicionais de várias partes do mundo, elas foram coletadas e sistematizadas inicialmente pelo bailarino polonês-alemão Bernhard Wosien, que as ressignificou com o acréscimo de novas coreografias e ritmos².

Essa também é conhecida como dança circular sagrada, o termo “sagrada” deve-se ao fato de se considerar que o indivíduo vivencia um processo de transformação transcendente interior durante a prática³. Contudo, no seu surgimento o termo “sagrada” foi trazido por Bernhard Wosien uma vez que as danças circulares para ele expressavam a sabedoria da alma dos povos [das quais elas se originavam] e as suas qualidades espirituais⁴. Wosien até pensou em mudar o termo “sagrada” após alguns anos da criação do mesmo para não criar conotação religiosa, contudo, de acordo com Barton⁵, já não fazia mais sentido a mudança, uma vez que a palavra trazia a ideia de envolvimento entre corpos mental e emocional, no intuito da promoção do alinhamento entre terra e o espírito.

O círculo, característica marcante da prática, é um símbolo universal de igualdade, harmonia, totalidade, integração e unidade, sendo esse uma das estruturas simbólicas vivenciadas a partir das danças circulares. Ao se vivenciar esse e outros símbolos identificados nas rodas de dança, somados a música, ao ritmo e a cultura dos povos, tem-se um ambiente propício à integração⁶.

Embora a DC tenha origem em povos antigos, sua sistematização como movimento se deu na década de 1970, tendo como marco o encontro de Bernhard Wosien com a comunidade de Findhorn, na Escócia, em 1976. As danças se tornaram rotineiras no dia-a-dia da comunidade, e, com o tempo, se espalharam pelo mundo, principalmente por meio de pessoas que visitavam Findhorn⁶.

A DC é desenvolvida para ampliar o conhecimento em direção ao bem-estar físico, mental, emocional e social, por meio de ritmos e danças, a partir dos povos aos quais elas surgiram e podem ser vivenciadas. Durante a realização das rodas os participantes podem vivenciar

momentos de descontração e introspecção, levando-os a se perceberem como integrantes de algo mais amplo, forte e harmonioso, mas que só é conseguido pela unicidade que o grupo proporciona⁷.

Ademais, a DC não deve ser vista apenas como uma habilidade que pode ser aprendida, mas sim, como uma ferramenta que proporciona o descobrimento da paz interior e que é capaz de colocar o indivíduo em contato com o corpo e sua energia que é canalizada por meio da dança⁵. Para Barton a dança reúne, cura, inclui, unifica, ensina, emociona e transcende. Ainda, segundo essa autora, a influência da DC pode se expandir e colaborar, também, com o processo de transformação do mundo⁵.

DANÇA CIRCULAR E SAÚDE: UMA RELAÇÃO BENÉFICA

Até o momento, existem poucas publicações que abordem a DC no contexto da saúde ou que discutam os seus benefícios de forma sistematizada. Diante disso, buscar-se-á apresentar os principais estudos encontrados e seus achados relacionados à saúde, no intuito de contextualizá-los e estabelecer diálogo entre os mesmos.

Uma das contribuições que tem sido atribuída a DC é a melhoria da qualidade de vida nos seus praticantes. Estudo realizado por Almeida em mulheres saudáveis, constatou-se melhoria na qualidade de vida dos indivíduos, avaliados por meio do questionário *The World Health Organization Quality of Life 100* (WHOQOL-100), nos domínios ambiente, na socialização, em aspectos físicos e psíquicos. Além desses achados, verificou-se no mesmo estudo modificações da imagem corporal dos indivíduos avaliados após a intervenção com a dança circular, mostrando diminuição de tensão, maior expressão, fluidez de energia, o que sugere uma melhora dos indivíduos com eles mesmos⁸.

Em outro estudo mais recente, Kimura buscou estudar os efeitos da DC na qualidade de vida em pessoas estomizadas intestinais. Tratou-se de um estudo clínico aberto, randomizado e que contou com uma amostra de 80 colostomizados, distribuídos em dois grupos (controle e experimental). A partir do estudo, que teve como instrumento principal um questionário de qualidade de vida específico para essa po-

pulação, *City of Hope – Quality of Life – Ostomy Questionnaire* (COH-QOL-OQ), foi possível perceber a influência significativa da DC na qualidade de vida dos indivíduos praticantes nos domínios bem-estar físico, psicológico, social e espiritual⁹.

No estudo de Frison e colaboradores ainda foi abordada a qualidade de vida, contudo a amostra de 35 indivíduos da pesquisa foi composta por mulheres mastectomizadas, divididas em dois grupos, controle e experimental. A pesquisa teve como instrumento norteador o questionário de qualidade de vida WHOQOL-bref, sendo que os resultados apontaram diferenças significativas nos domínios físico, psicológico e meio ambiente do grupo experimental. O que demonstra que a intervenção com a dança circular provocou uma melhoria significativa na qualidade de vida do grupo¹⁰.

Assim, estes estudos buscaram uma abordagem que além de proporcionar benefício social, pudesse se contrapor aos modelos de atendimento biomédicos. Esses que, na maioria das vezes, desconsideram aspectos psicológicos, sociais e culturais nas ações de promoção, proteção, recuperação e prevenção da saúde¹⁰.

Além da discussão de qualidade de vida, outra contribuição que foi observada na literatura, foram os efeitos na saúde mental. Estudo conduzido por Kock e colaboradores avaliou os efeitos de uma dança circular específica em pacientes com depressão. Essa pesquisa contou com a participação de 31 indivíduos, todos diagnosticados com depressão, porém de diferentes etiologias, sendo que os mesmos foram divididos em três grupos: (1) prática da DC; (2) apenas ouvir música, e; (3) bicicleta ergométrica em casa. Ao término do estudo foi possível mensurar diminuição do nível de depressão apenas do grupo que praticou DC, sendo que os achados foram mais significativos nos pacientes com graus mais severos de depressão¹¹.

Em outra pesquisa sobre saúde mental foi abordada as contribuições da DC para pacientes de um serviço de reabilitação psicossocial quanto a percepção dos pacientes em relação a saúde e ao lazer dos mesmos. Esse estudo foi de caráter qualitativo, descritivo, com utilização de entrevistas, sendo que para o tratamento dos dados obtidos na

pesquisa foi utilizado a análise do discurso. A DC no transcorrer desse estudo se mostrou como um importante recurso terapêutico para área da saúde mental, possibilitando aos participantes vivenciarem atividades que se caracterizavam como atividades de lazer, e que são tão importantes na vida de uma pessoa. Contudo, essas acabam sendo esquecidas no decorrer do processo de adoecimento do paciente, e consequentemente acabam por interferir na qualidade de vida dos mesmos⁷. Nesse sentido, Silva aponta que a precária convivência social, e que acaba por levar a solidão do paciente de saúde mental, tem na DC uma possibilidade de interação social como apoio e suporte para o tratamento. Além disso, a DC promove habilidades sociais (abraçar, cumprimentar, comunicar, entre outras) que se mostram precárias no cotidiano desse público, além de promover a sensação de pertencimento e estimular a capacidade de execução de atividades praticadas previamente ao adoecimento⁷.

Outros benefícios foram relatados para a prática da DC em relação a saúde. Em um estudo conduzido por Fleury e Gontijo¹², foram avaliadas 12 idosas não institucionalizadas praticantes de DC, com período médio de participação de 28 meses. Tratou-se de um estudo de abordagem quanti-qualitativa, realizado a partir de entrevista semiestruturada e que conteve 14 perguntas ao todo. Por meio do estudo foi possível identificar melhorias em vários aspectos da vida das participantes após a prática da DC. Logo, a partir do autorrelato, identificou-se melhorias em relação: ao sono, consciência corporal, diminuição de dor, incremento da socialização, disposição física, disposição mental, desempenho sexual, flexibilidade, melhora da postura, incremento de força muscular, diminuição da tensão, melhoria do bem-estar e diminuição da solidão/isolamento social.

Dessa forma, é possível perceber que mesmo com a incipiente literatura que aborde a utilização das DC como ferramenta de intervenção, tanto para prevenção quanto para recuperação no processo de saúde-doença, as poucas publicações existentes apontam para a DC como uma estratégia viável e eficaz e que apresenta vários benefícios. Os estudos atuais acabam por direcionar os benefícios para o campo da saúde mental

e da qualidade de vida, contudo, há carência em publicações que consigam abordar outros benefícios possíveis da DC de forma sistematizada.

DANÇA CIRCULAR COMO UMA PRÁTICA INTEGRATIVA E COMPLEMENTAR

O campo das Práticas Integrativas e Complementares contempla sistemas médicos complexos e recursos terapêuticos que são denominados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) de medicina tradicional e medicina complementar/alternativa (MT/MCA). Sendo que no final da década de 1970, a OMS criou o Programa de Medicina Tradicional com o objetivo de formular políticas na área, e desde então ela expressa o seu compromisso em incentivar os Estados-Membros a formularem e implementarem políticas públicas para uso racional e integrado da MT/MCA nos sistemas de saúde nacionais. No Brasil, a mobilização na saúde foi maior a partir da década de 1980, principalmente após a criação do Sistema Único de Saúde (SUS)¹³.

As PICS podem ser definidas como:

“Práticas de saúde, baseadas no modelo de atenção humanizada e centrada na integralidade do indivíduo, que buscam estimular os mecanismos naturais de prevenção de agravos, promoção e recuperação da saúde por meio de tecnologias eficazes e seguras, com ênfase na escuta acolhedora, no desenvolvimento do vínculo terapêutico e na integração do ser humano com o meio ambiente e a sociedade²⁹”.

As PICS foram institucionalizadas na saúde pública do Brasil por meio da Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS (PNPIC), em 2006. Entretanto, na época de sua implantação ela contemplava apenas cinco práticas, a homeopatia, medicina tradicional chinesa/acupuntura, plantas medicinais e fitoterapia, medicina antroposófica e termalismo social/crenoterapia¹³. Contudo, em abril de 2016 o Ministério da Saúde, por meio da portaria nº 404 incluiu a DC como procedimento do SUS, caracterizando-a como uma prática realizada em grupo que utiliza abordagens com movimentos corporais e música na atuação terapêutica¹⁴.

Todavia, somente em março de 2017, a PNPIC foi ampliada em catorze outras práticas, por meio da portaria nº 849/2017, tendo entre essas a DC¹⁵. Nessa portaria é possível observar os avanços do país em busca de um modelo não biomédico e que acolha o indivíduo e o atenda de forma integral, visando uma atenção holística e que valorize, além do físico, os aspectos psicossociais e espiritual.

Ao se deparar com a caracterização de DC na portaria nº 849/2017, consegue-se identificar elementos descritivos que dialogam harmonicamente com a conceituação de PICS e que justificam a utilização da DC como uma PICS e ainda, leva-se a reflexão sobre a quantidade de benefícios que uma prática tão simples pode proporcionar:

“Danças circulares sagradas [...] é uma prática de dança em roda [...] que favorece a aprendizagem e a interconexão harmoniosa entre os participantes. Os indivíduos dançam juntos, em círculos e aos poucos começam a internalizar os movimentos, liberar a mente, o coração, o corpo e o espírito. O principal enfoque da Dança Circular não é a técnica e sim o sentimento de união do grupo[...]. As danças circulares podem criar espaços significativos para o desenvolvimento de estados emocionais positivos, [...], uma vez que estimulam a cooperação, despertam o respeito ao outro, a integração, a inclusão e o acolhimento às diversidades. [...] No círculo trabalha-se o equilíbrio entre o indivíduo e o coletivo, [...], promovendo o bem-estar, a harmonia entre corpo-mente-espírito, a elevação da autoestima, a consciência corporal, entre outros benefícios¹⁵”

Mesmo fazendo parte dos procedimentos do SUS desde abril de 2016¹⁴, percebe-se pouca expressividade da utilização da DC no cenário da atenção básica no Brasil. No Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS), foi criado um código (0101010060) que abrangia tanto a DC quanto a biodança, sendo assim não é possível identificar de forma fidedigna os números reais de atendimentos somente de DC, podendo ocorrer uma subnotificação.

Assim, por meio do SIA/SUS acessado via Departamento de Informática do SUS (DATASUS) foi possível identificar entre maio de 2016 a janeiro de 2017, um total de 14.374 atendimentos registra-

dos no Brasil utilizando o código 0101010060. Esses dados apresentam uma discrepância quanto a distribuição regional uma vez que 72,6% dos atendimentos se concentraram na região sudeste, seguidas das regiões Centro-Oeste (12,2%), Nordeste (9,9%), Sul (2,7%) e Norte (2,6%)¹⁶.

A partir de fevereiro de 2017 o código para DC e biodança foi alterado, mas ainda manteve as duas práticas com o mesmo número de procedimento, sendo que dessa data até março de 2018 foram registrados no SIA/SUS, a partir do novo código (0101050038) um total de 28.499 atendimentos no Brasil. Contudo, mesmo com o aumento do número absoluto de atendimentos, ainda permanece certa discrepância quanto a distribuição dos atendimentos no país, uma vez que 56,5% se concentraram na região Sudeste, seguida da região Nordeste (24,5%), Centro-Oeste (15,7%), Norte (2,1%) e Sul (1,2%)¹⁶.

Diante disso, percebe-se a importância do processo de implementação de programas que utilizem a DC como ferramenta terapêutica, principalmente como recurso preventivo, uma vez que se trata de uma prática que pode ser adaptada para diferentes públicos, com diferentes abordagens e objetivos terapêuticos, e da sua disseminação pelo país de forma homogênea. Ainda, por se basear na Constituição Brasileira de 1988¹⁷ que instituiu o SUS e que instituiu a atenção integral como diretriz fundamental desse sistema e ainda colocou as ações preventivas prioritárias em detrimento das assistências é que se busca a consolidação de uma prática com finalidades plurais e com potencial para atender a população de forma integral e humanizada.

PERSPECTIVAS PARA A DANÇA CIRCULAR NO CENÁRIO BRASILEIRO

Sabendo-se da importância do processo de implantação das PICS no Brasil e de toda a conjuntura econômica e sociocultural que envolve este processo, uma vez que vai em confronto a dogmas de um modelo hegemônico de saúde já estabelecido no país, a entrada da DC nesse cenário se torna apenas mais um elemento a ser discutido. Pois, ao se inserir as PICS na Atenção Primária em Saúde, entende-se que a PNPIC contribuiu para a implementação dessas práticas no SUS, uma

vez que favoreceu princípios fundamentais como: universalidade, acessibilidade, vínculo, continuidade do cuidado, integralidade da atenção, responsabilização, humanização, equidade e participação social¹⁸.

Dessa forma, a DC, como qualquer outra PICS, surge como alternativa complementar para o SUS, ao mostrar que existem PICS capazes de intervir no processo de prevenção, proteção, promoção e recuperação de saúde. Além disto, são práticas menos onerosas e com maior potencial de cuidar do ser humano de forma holística, se afastando um pouco da visão segmentada do paciente¹⁹.

Contudo, por ser uma prática sistematizada na década de 70, observa-se que ainda são incipientes os estudos científicos sobre o uso da DC na área da saúde. Este fato pode-se tornar um entrave e dificultar a aceitação por parte dos usuários e principalmente dos profissionais da área da saúde. Uma vez que, estudos em diferentes realidades já demonstraram que os profissionais de saúde se sentem mais à vontade em recomendar serviços de PICS quando o utilizam ou conhecem e, especialmente, quando existe evidência científica sobre a prática²⁰.

Perante este cenário, a Área Técnica de PICS da Coordenação Geral de Áreas Técnicas do Departamento de Atenção Básica/Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde vem desenvolvendo um movimento para cadastrar pesquisadores, instituições, entidades entre outros atores envolvidos com as PICS, que atendam a demanda da PNPIC. Este movimento tem o objetivo de proporcionar divulgação de informações, constituição de grupos de trabalho, definição de prioridades de pesquisas, por exemplo. Buscando, desta forma, fortalecer a área²¹.

Perante este contexto, observa-se que a DC tem ganhado espaço no SUS, de forma tímida e ainda pouco confiante. Porém, a DC é uma prática repleta de conhecimento empírico e que tem sido relatado desde o início de sua utilização. Todavia, esse conhecimento empírico, contribui para que o conhecimento científico venha sendo paulatinamente construído, criando um alicerce que dê suporte aos benefícios (físicos, mentais, sociais e espirituais) relatados e que justifique a disseminação dessa prática para a população brasileira.

Entretanto, o fato de se observar que já existem serviços de atenção básica no país incluindo a dança circular no seu rol de possibilidades terapêuticas como fora demonstrado pelos dados do SIA/SUS¹⁶ deixa claro que a prática tem ganhado espaço no país e tem encontrado profissionais para abraçar sua causa. Além do mais, sabe-se que o processo de produção em saúde é complexo, sendo dependente de condições biopsicossociais e de valores culturais.

Dessa forma, incluir as PICS, e aqui se colocar o papel da DC, de maneira humanizada e integral, é favorecer a reflexão dos sujeitos em relação a sua saúde e condição de vida. Contudo, sabe-se que pensar o cuidado dessa maneira é trabalhoso, uma vez que demanda mais tempo de consulta, conversa e encontros, mas é valioso ao considerar o outro, o paciente, como sujeito autônomo e responsável pela produção de sua saúde²².

CONCLUSÃO

Em meio ao cenário das PICS no Brasil a DC surgiu como uma nova possibilidade de intervenção holística dentro do SUS. Vista como uma prática expressiva corporal, busca, aliada ao ritmo, canto e músicas, integrar os indivíduos que ali estão participando da roda. E, dessa forma, beneficiar seus praticantes, seja a partir da prática de uma atividade física, seja a partir dos benefícios propostos pela conexão que a prática estabelece entre corpo, mente e espírito.

A DC começou seu processo de sistematização há mais de 40 anos, na década de 1970, contudo, somente a partir de 2016 o Brasil a integrou ao seu arsenal de terapias. Com isso, tem se observado que sua utilização tem sido ampliada pelo Brasil, entretanto, há muito o que se fazer para que haja uma disseminação mais abrangente e homogênea pelo território brasileiro. O fato de se observar a implementação em unidades de saúde por todo o país, é um ponto positivo, pois tem mostrado que existe a abertura, tanto por parte dos usuários, quanto dos profissionais e gestores.

À vista disso, torna-se perceptível que se tem uma prática com potencial de implementação e disseminação pelo Brasil, seja pela boa

aceitação, seja pelo baixo custo operacional e, além do mais, pelos benefícios apresentados e já relatados. Por outro lado, as pesquisas científicas vêm iniciando suas atividades, para que possam dar mais suporte e embasamento científico para a DC, junto aos profissionais, visto que o acesso dos usuários aos programas depende da indicação especializada.

Sendo assim, e acreditando-se que a DC está apenas engatinhando num cenário de quebra de paradigmas dentro do modelo assistencial no Brasil, porém, vislumbrando-se o grande potencial apresentado por essa prática, espera-se que em pouco tempo haja mais acesso da população à dança circular e principalmente, acesso dos profissionais, quanto ao conhecimento das PICS, uma vez que esses são formadores de opinião dentro do ambiente da saúde, além de mais estudos que facilitem o acolhimento da DC, por meio da comprovação de seus benefícios, por todos os envolvidos, sejam profissionais, gestores ou usuários.

REFERÊNCIAS

- (8) ALMEIDA, LHH. Danças Circulares Sagradas: Imagem corporal, qualidade de vida e religiosidade segundo uma abordagem Junguiana. 311f. Dissertação (Curso de Pós-Graduação em Ciências Médicas) – Universidade Estadual de Campinas, 2005.
- (5) BARTON, A. Danças Circulares: Dançando o Caminho Sagrado. São Paulo: Triom, 2006.
- (17) BRASIL. Constituição da República Federativa do Brasil: promulgada em 5 de outubro de 1988. Brasília, DF: Senado Federal, 1988. [acesso em 02 jun 2018]. Disponível em: < https://www2.senado.leg.br/bdsf/bitstream/handle/id/518231/CF88_Livro_EC91_2016.pdf>.
- (16) BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS – DATASUS. Informações de Produção Ambulatorial do SUS, Brasil, Por local de atendimento. Brasília. [s.d.]. [acesso em 02 jun 2018]. Disponível em: < <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sia/cnv/qauf.def>>.
- (14) BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria no 404, de 15 de abril de 2016: inclui, altera e exclui procedimentos da tabela de procedimentos, medicamentos, órteses, próteses e materiais especiais do SUS. 2016. [acesso em 02 jun 2018]. Disponível em: < http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2016/prt0404_15_04_2016.html>.
- (15) BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria no 849 de 27 de março de 2017: Inclui a Arteterapia, Ayurveda, Biodança, Dança Circular, Meditação, Musicoterapia, Naturopatia, Osteopatia, Quiropraxia, Reflexoterapia, Reiki, Shantala, Terapia Comunitária Integrativa e Yoga à Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares. 2017. [acesso em 02 jun 2018]. Disponível em: < http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/documentos/prt_849_27_3_2017.pdf>.
- (13) BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria no 971, de 3 de maio de 2006: aprova a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde. 2006. [acesso em 02 jun 2018]. Disponível em: < http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2006/prt0971_03_05_2006.html>.

- (1) BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Política nacional de práticas integrativas e complementares no SUS: atitude de ampliação de acesso / Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2015. 96 p.
- (18) BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Portaria MS/GM n. 2.488, de 21 de outubro de 2011, atualiza a Política Nacional de Atenção Básica. Brasília: Ministério da Saúde; 2011. [acesso em 03 jun 2018]. Disponível em: < http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2011/prt2488_21_10_2011.html>.
- (2) BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria-Executiva. Secretaria de Atenção à Saúde. Glossário Temático: práticas integrativas e complementares em saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2018.
- (12) FLEURY, TMA; GONTIJO, DT. As danças circulares e as possíveis contribuições da terapia ocupacional para as idosas. Estudos Interdisciplinares sobre o Envelhecimento, Porto Alegre, 2006; 9: 75-90.
- (10) FRISON, FS; KAKUDA, AK; GABRIEL, M. Dança circular e qualidade de vida em mulheres mastectomizadas: um estudo piloto. Saúde Debate, Rio de Janeiro, 2014; 38(101):277-284.
- (9) KIMURA, CA. Efeitos da dança circular na qualidade de vida em pessoas estomizadas intestinais: ensaio clínico randomizado controlado. 340f. Tese (Programa de Pós-Graduação em Enfermagem) – Universidade de Brasília, 2016.
- (11) KOCK, SC; MORLINGHAUS, K; FUCHS, T. The joy dance specific effects of a single dance intervention on psychiatric patients with depression. The Arts in Psychotherapy, 2007; 34: 340-349.
- (21) MINISTÉRIO DA SAÚDE [homepage na internet]. Departamento de Atenção Básica. Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares em Saúde. [acesso em 03 jun 2018]. Disponível em: http://dab.saude.gov.br/portaldab/ape_pic.php
- (3) PESSOA JÚNIOR, JM et al. No compasso da Humanização: Reflexões sobre dança circular e o processo de cuidar em enfermagem. Revista de Enfermagem UFPE on line, Recife, 2014, 8(7):2149-54.
- (4) RAMOS, RCL. Retorno a Fonte. In: RAMOS, RCL (Org). Danças Circulares Sagradas: uma proposta de educação e cura. 2a ed. São Paulo: TRIOM, 2002.
- (22) SCHVEITZER, MC; ESPER, MV; SILVA, MJP. Práticas Integrativas e Complementares na Atenção Primária em Saúde: em busca da humanização do cuidado. O mundo da saúde, São Paulo, 2012; 36(3): 442-451.
- (6) SILVA, JOR. Dança circular como prática integrativa e complementar: contribuições para promoção da saúde. 113f. Dissertação (Mestrado Profissional em Saúde da Família) – Programa de Pós-Graduação em Saúde da Família no Nordeste. Centro de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Rio Grande do Norte, 2016.
- (7) SILVA, MM. A dança circular no processo terapêutico da saúde mental. 117f. Dissertação (Mestrado em Saúde Mental e Atenção Psicossocial) – Programa de Pós-Graduação em Saúde Mental e Atenção Psicossocial. Universidade Federal de Santa Catarina, 2015.
- (19) TELES JÚNIOR, E. Práticas Integrativas e complementares em saúde, uma nova eficácia para o SUS. Estudos Avançados, 2016; 30(86): 99-112.
- (20) THIAGO, SCS; TESSER, CD. Percepção de médicos e enfermeiros da Estratégia de Saúde da Família sobre Terapias Complementares. Revista Saúde Pública, 2011; 45(2): 249-57.

PREVENÇÃO DE INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE NO BRASIL

Ricardo Ribamar da Silva; Lilian Carla Carneiro; Ieda Maria
Sapateiro Torres

* Programa de Pós Graduação em Assistência e Avaliação em Saúde (PPGAAS), Universidade Federal de Goiás (UFG), Brasil. Autor para correspondência: ricardoribamar@hotmail.com

RESUMO

O presente estudo fornece conhecimento em ações governamentais, sobre infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) e a relevância no processo de higienização como medida preventiva. Traz a disposição das principais normas legislativas brasileira frente ao agravo por IRAS, como ação preventiva para qualificar à assistência e proteger o usuário contra o dano decorrente por contaminação microbiológica em ambiente e nos serviços de saúde por parte das ações, promovendo mais qualidade de vida tanto para os usuários quanto para os trabalhadores com boas práticas assistenciais. Objetivo: Apresentar ação governamental frente à infecção nosocomial no território brasileiro e evidenciar o processo de prevenção por método de higienização. Conclusão: O estudo elucida preocupação nacional referente ao processo do adoecimento por infecção relacionada à assistência em serviços de saúde e enfatiza a prevenção pelo procedimento de higienização do ambiente e da correta lavagem das mãos dos profissionais no serviço de saúde, como medida de cunho exequível nos mais diversos tipos de realidades.

Palavras-chave: Desinfecção. Controle de infecções. Contaminação de equipamentos. Serviços hospitalar de limpeza. Segurança do paciente.

INTRODUÇÃO

Uma das principais preocupações nos ambientes de saúde é a infecção, como definição conceitual é o distúrbio fisiológico causado por contaminação de microrganismos nocivos à saúde que gera danos de diversas dimensões, não só físicos, mas psicológicos, sociais, financeiros e inclusive o óbito¹. A Organização Mundial de Saúde (OMS), evidencia essa preocupação ao expressar que ninguém deveria adoecer por procurar um serviço de saúde e ainda caracteriza como infecção relacionada à assistência à saúde (IRAS), assim, todo agravo decorrente de uma assistência de saúde é denominada essa condição como evento adverso, passível de prevenção e controle². Os países mais desenvolvidos vivenciam essa dificuldade no controle de IRAS, com taxa de 7% enquanto nos países subdesenvolvidos contabilizam 10% de casos por ano³.

No Brasil, o órgão governamental responsável pela administração e manutenção da saúde em todo território nacional desde 1953 é o Ministério da Saúde que com a Lei 8.080/90, define um Sistema Único de Saúde (SUS) em todo território brasileiro e a partir deste, houve possibilidade de grandes avanços na promoção, proteção e recuperação da saúde de caráter universal e igualitário⁴. Os dados de infecções hospitalares são imprecisos, devido ao controle nacional para esse tipo de informação⁵, mas o Ministério da Saúde definiu infecção hospitalar por determinação legal, toda aquela manifestação clínica após 72 horas da admissão do paciente no serviço de saúde ou durante esse período quando houver associação com procedimentos e ou diagnóstico terapêutico⁶.

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), criada pelo Ministério da Saúde como mostra a figura 1, é uma agência reguladora e controladora de serviços e bens de consumo, que publicou um dado altamente alarmante e preocupante, sugere-se que as taxas de contaminação em ambientes de saúde sejam de 03% nos primeiros 05 dias de internação e 02% para cada dia subsequente⁷.



FIGURA 1: Principais ações legislativas que viabilizam e norteiam a proteção de IRAS no Brasil.

Fonte: Criado pelo autor.

A ANVISA tendo como foco as IRAS, criou um protocolo de critério de diagnóstico para a identificação dessas infecções quando estão associadas à assistência, no qual ainda contribui como medida preventiva por facilitar o desenvolvimento de métodos capazes de evitar os agravos à saúde⁸. No âmbito hospitalar, a ANVISA separa por ambientes os níveis de riscos para a contaminação e desenvolvimento de IRAS e define a unidade de terapia intensiva (UTI) como local crítico, por ser onde os usuários passam por diversos procedimentos invasivos e são manipulados por vários profissionais⁹. Assim, tem o risco de desenvolvimento de IRAS aumentado tanto pela dependência na assistência e baixa imunidade pela condição fisiopatológica, quanto pelo tempo de internação que são principais fatores contribuintes, só em UTI os dados representam cerca de 45% de todos os casos diagnosticados com IRAS no Brasil¹⁰.

Entre os tipos mais comumente descritos de IRAS em UTI, os índices mostram que a pneumonia associada à ventilação mecânica (PAVM), representa o maior número entre os casos diagnosticados e quando relacionados com bactérias multirresistentes aos antibióticos

ofertados, esse dado alarmante eleva com a taxa de óbito para cerca de 74% dos casos ¹¹. Publicações revelam que é crescente o número de bactérias resistentes aos antimicrobianos ofertados e com isso o número de óbitos decorrentes por esses microrganismos como *Streptococcus hemolyticus*, *Acinetobacter spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus pneumoniae*, que declaram taxas estarrecedoras e impactantes no qual lesiona a segurança do usuário do serviço de saúde e coloca em risco a vida¹²⁻¹⁶.

Publicações científicas mostram que higienização das mãos dos profissionais e também do ambiente de saúde, fornece prevenção no desenvolvimento de IRAS e proteção ao usuário que necessita da assistência e também alcança o trabalhador que está sob o risco biológico, além de contribuir para um ambiente confortável¹⁷. A atualização da informação é essencial para a qualificação da assistência em saúde, o governo preconiza critérios para a prevenção de IRAS e entre os métodos com melhores resultados divulgados é a lavagem das mãos que representa item básico, econômico e eficaz no processo⁶.

Portanto, o objetivo desse trabalho é analisar a posição do governo brasileiro frente à legislação e demais publicações sobre essa preocupação de cunho global, a partir do processo de higienização como prevenção, que gera conhecimento e evidencia a promoção na saúde da população, foco que protege o usuário e o trabalhador no serviço de saúde e resguarda a vida.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão com base na literatura, cuja observância foi centrada em referencial científico disponível em bases de dados virtuais como: Scientific Electronic Library (SCIELO) e Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (BIREME), através das palavras chaves em português: desinfecção, controle de infecções, contaminação de equipamentos, serviços hospitalar de limpeza, segurança do paciente e ainda, na temática fornecida pelo Ministério da Saúde através da ANVISA, com suporte a partir da legislação vigente em todo território brasileiro.

RESULTADO

Para o desenvolvimento dessa pesquisa, as palavras chaves foram utilizadas nos bancos de dados eletrônicos na visualização de publicações recentes e houve uma busca pela legislação brasileira, que conceituam a temática de IRAS evidenciando dados epidemiológicos e preventivos no Brasil. Esses achados foram selecionados primeiramente pelo título, em seguida houve leitura do resumo e por último permaneceram trabalhos em que os resultados condiziam com a temática.

Com o referencial teórico, é possível interpelar nas pesquisas a atualização discutida sobre a temática na evidência de ações preventivas pelas instituições e governamentais frente às IRAS, como agravo eminentemente nocivo à saúde que gera custos e danos passíveis de ser minimizados. Assim, a seleção subsidia informações relevantes na prevenção de IRAS mediante o processo de higienização, por reduzir a quantidade de microrganismos nas superfícies inanimadas e das mãos dos profissionais dos quais algumas dessas pesquisas explicitam preocupações na perspectiva atual como a resistência bacteriana aos fármacos disponíveis¹² por esse interessante fator econômico de custo e por ser eficiente quanto ao objetivo de prevenção, a abordagem da higienização citada por alguns autores, representa como ação exequível de prevenção em qualquer cenário da assistência.

Ainda que haja imprecisão dos dados epidemiológicos no Brasil⁷, entender o problema de IRAS notadamente como agravo significativo, elucida a possibilidade para prevenção dos eventos adversos como fator essencial para qualificação da assistência⁸. As pesquisas selecionadas abordam as IRAS com microrganismos e alguns desses são resistentes as terapias medicamentosas, evidenciam o processo de higienização como condição de prevenção e trás compreensão e atualização da temática de forma esclarecedora. As legislações citadas nesse trabalho demonstram a manifestação do governo, frente à responsabilidade na necessidade da redução do desenvolvimento de IRAS na população brasileira.

Para formalizar os achados desse trabalho, foi considerando o tema infecção hospitalar de forma abrangente, evidenciado os aspectos

legais governamental no território brasileiro, a partir da promulgação da Constituição Federal do Brasil em 1988¹⁸, onde houve marco inicial sobre a saúde da população, endossados nos artigos 5º e 196º a 200º e a partir desse ponto, leis e portarias significativas na prevenção entraram em vigor, de acordo com a Tabela 1:

Tabela 1: Determinações legais que viabilizam o controle de IRAS no Brasil em ordem cronológica.

Ano	Norma, número e data	Emenda
1990	Lei nº 8.080, de 19 de setembro.	Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências.
1992	Portaria nº 930, de 27 de agosto.	Expede instruções para o controle e prevenção das infecções hospitalares.
1997	Lei nº 9431 de 06 de janeiro.	Dispõe sobre a obrigatoriedade da manutenção de programa de controle de infecções hospitalares pelos hospitais do País.
1998	Portaria nº 2.616, de 12 de maio.	Diretrizes e normas para a prevenção e o controle das infecções hospitalares
1999	Lei nº 9.782, de 26 de janeiro.	Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências.
2005	Portaria nº 485, de 11 de novembro.	Aprova a Norma Regulamentadora nº 32 (Segurança e Saúde no Trabalho em Estabelecimentos de Saúde).
2010	RDC Nº 7, de 24 de fevereiro.	Dispõe sobre os requisitos mínimos para funcionamento de Unidades de Terapia Intensiva e dá outras providências.
2011	RDC Nº 63, de 25 de novembro.	Dispõe sobre os Requisitos de Boas Práticas de Funcionamento para os Serviços de Saúde.
2013	Portaria nº 529, de 1º de abril.	Institui o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP).
2013	RDC Nº 36, de 25 de julho.	Institui ações para a segurança do paciente em serviços de saúde e dá outras providências.

Fonte: Ministério da Saúde^{4,6,9,19-25}

DISCUSSÃO

No território brasileiro a Lei 8.080/90, formaliza e controla toda a atividade de saúde no Brasil, a partir da Portaria MS/GM nº 930/92, que estrutura inicialmente a Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH)¹⁹, como órgão assessorio da direção em toda unidade hospitalar para a máxima redução dos agravos e posteriormente a Lei nº 9.431/97, define infecção hospitalar toda aquela adquirida durante à assistência ou após a alta quando puder ser relacionada com a hospitalização do usuário²⁰. Diante desse contexto, a Portaria MS/GM nº 2.616/98 considera o controle das infecções como qualificação da assistência prestada e cria e normatiza o Programa de Controle de Prevenção de Infecção Hospitalar, em que concomitante a CCIH, o desenvolvimento de ações visa à máxima redução dos índices e seus agravos⁶.

Com a incumbência de promover e proteger a saúde da população brasileira, em 26 de janeiro de 1999, a Presidência da República na pessoa de Antônio Carlos Magalhães, sancionou a Lei 9.782 que cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)²¹, marco extremamente promissor para a segurança do usuário nos serviços de saúde, a Agência é uma autarquia que normatiza, fiscaliza e controla serviços e bens de consumo relacionados à saúde e constitui um sistema que divulga os indicadores de IRAS no qual dá concessão de conhecimento suficiente para criação e o desenvolvimento de programas de prevenção e controle nos serviços prestados⁸.

No Brasil algumas medidas preventivas têm sido aplicadas por outras esferas e não só pelo Ministério da Saúde que acabam por contribuir em diminuir os índices de IRAS, um bom exemplo é a criação da Norma Regulamentadora nº 32 (NR 32), que surgiu como consulta pública em 2002 pelo Ministério do Trabalho e Emprego e posteriormente houve a publicação do estabelecimento dessa norma em todo território brasileiro por força de decreto do Ministro Luiz Marinho ²⁶. Esta NR 32 define diretrizes para proteção na segurança do trabalhador e consequentemente, diminui as contaminações e assegura o usuário contra danos durante à assistência à saúde, a NR 32 promove a padroni-

zação dos serviços prestados por profissionais de acordo com as variáveis dos riscos à saúde.

Logo, em 1º de abril de 2013, o Ministro de Estado da Saúde Alexandre Rocha Santos Padilha, instituiu através da Portaria 529 o Programa Nacional de Segurança do Paciente que prevê a redução do risco de dano desnecessário ao usuário através de protocolos, guias e manuais voltados para segurança do usuário em diversas áreas da saúde com o foco no devido controle de IRAS²⁴. As Resoluções da Diretoria Colegiada - RDC, Nº 07, 63 e 36 criadas pela ANVISA, tem como objetivo a redução do risco de contaminação biológica desde 2010 e respectivamente essas RDCs vem sendo alicerce para a assistência com qualidade em vários ambientes de saúde com destaque para a UTI, no qual em específico a RDC Nº7 trata inclusive das condições mínimas para o funcionamento desta, do contingente até a estrutura física, com vistas para promoção e proteção da saúde^{9,23,25}.

No que tange as publicações científicas sobre a prevenção de IRAS de modo geral, parece haver um consenso na lavagem das mãos nos estudos atuais e das legislações governamentais²⁷⁻²⁹. Essas pesquisas mostram claramente que o processo de higienização é o mais barato e eficaz na preservação da saúde³⁰. Medidas de limpeza e desinfecção de superfícies em ambientes de saúde e na lavagem das mãos dos profissionais, são notoriamente evidenciadas como fundamentais no processo de prevenção de IRAS^{9,27,30,31}. A higienização hospitalar conserva equipamentos, previne acidentes e contribui significativamente para a redução de IRAS¹⁷. Indubitavelmente nesse aspecto é evidente que o envolvimento profissional nas boas práticas de precaução como lavagens das mãos, contribui significativamente na prevenção em todos os setores que prestam assistência em saúde³². Dos produtos mais utilizados na técnica de desinfecção que tem comprovadamente correspondido a redução bacteriana tanto de superfícies inanimadas quanto das mãos dos profissionais de saúde são o álcool 70% e a clorexidina^{30,33-35}.

Publicações sobre IRAS em UTI, retratam a pneumonia associada à ventilação mecânica (PAVM), como o tipo mais frequente que representam cerca de 24% de todos os diagnósticos confirmados

nesse ambiente, concordam com a higienização das mãos como um dos principais fatores preventivo no desenvolvimento da infecção e ainda sugerem como prevenção a higienização oral^{11,12,36,37} Já a ANVISA informa que higiene oral tem efeito moderado de PAVM e deve ser realizada com clorexidina aquosa 0,12% por qualquer profissional da equipe multidisciplinar⁷. Para o Instituto Brasileiro de Segurança do Paciente (IBSP), a higienização oral mesmo sendo considerado como medida moderada de prevenção, tem efeito positivo quando associados a outros tipos de prevenção para PAVM, como cuidados com o circuito do ventilador e umidificadores e aspiração de secreção subglótica que também, notoriamente todos esses procedimentos refere basicamente ao processo de higienização³⁸.

CONCLUSÃO

As IRAS são evento adverso grave de natureza global, já reconhecido pelo governo brasileiro como passível de intervenção para minimização das taxas de morbidade e mortalidade. O estudo conclui que apesar da recente preocupação e criação de normas, é necessária intervenção efetiva na fiscalização, controle e desenvolvimento de todos os processos que envolvem IRAS, assim poderia dispor de conhecimento essencial para a elaboração e desenvolvimento de protocolos para a prevenção, qualificando a segurança do paciente no ambiente hospitalar e reduzindo a transmissão e colonização de microrganismos patógenos tanto das mãos dos profissionais quanto do ambiente onde é prestado o serviço de saúde.

REFERÊNCIAS

36. Baptista VJ, Araújo GE, Castro MAM DE, Novo L. Taxa de pneumonia hospitalar associada à ventilação mecânica relacionando os métodos de desinfecção de alto nível e esterilização. Rev UNINGÁ [Internet]. 2017 Oct 18 [cited 2018 May 8];17(1). Available from: <http://revista.uninga.br/index.php/uninga/article/view/695>
30. Baraldi MM. Gluconato de clorexidina como primeira opção de produto para higiene de mãos: revisão sistemática de literatura. 2018 Jun 6 [cited 2018 May 26]; Available from: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/7/7141/tde-15102017-144320/en.php>
12. Barbieri Costa J, Alessandro Lima Costa JB, Fernanda Torres AL, Antônia de Fátima Gal-

dino da Silva F, G André Tomaz Terra Júnior AF, Júnior T, et al. Os principais fatores de risco da pneumonia associada à ventilação mecânica em UTI adulta. *Rev Científica da Fac Educ e Meio Ambient* [Internet]. 2016 [cited 2018 Jun 20];7(71):80–92. Available from: <http://repositorio.fama.edu.br:8000/jspui/bitstream/123456789/1810/1/COSTA et al..pdf>

34. Bernardi GA, Costa TCM. Avaliação da atividade antimicrobiana do álcool 70% em superfícies contaminadas. *J Infect Control* [Internet]. 2018 [cited 2018 May 26];6(4). Available from: <http://jic.abih.net.br/index.php/jic/article/view/194/p>

18. Brasil. Constituição da República Federativa do Brasil de 1.988 [Internet]. Brasília: Câmara Legislativa; 1988 [cited 2018 Jul 14]. Available from: <http://www2.camara.leg.br/legin/fed/consti/1988/constituicao-1988-5-outubro-1988-322142-publicacaooriginal-1-pl.html>

8. Brasil. Critérios diagnósticos de infecção relacionada à assistência à saúde [Internet]. Vol. 2º, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: ANVISA; 2017 [cited 2018 May 9]. 120 p. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/271855/Critérios+Diagnósticos+de+IRAS++2+Ed/b9cd1e23-427b-496f-b91a-bbdae23ece63>

4. Brasil. Lei 8.080 de 19 de setembro de 1990 [Internet]. Brasília: Planalto; 1990 [cited 2018 Jul 14]. Available from: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L8080.htm

20. Brasil. Lei nº 9.431 de 06 de janeiro de 1997, dispõe sobre a obrigatoriedade da manutenção de programa de controle de infecções hospitalares pelos hospitais do país. [Internet]. Planalto 1997. Available from: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L9431.htm

21. Brasil. Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Que define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária e dá outras providências [Internet]. Congresso Nacional 1999. Available from: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/L9782.htm

7. Brasil. Medidas de Prevenção de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde [Internet]. 2º. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: ANVISA; 2017 [cited 2018 May 8]. 126 p. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/3507912/Caderno+4+-+Medidas+de+Prevenção+de+Infecção+Relacionada+à+Assistência+à+Saúde/a3f23dfb-2c54-4e64-881c-fccf9220c373>

26. Brasil. NR 32 -Segurança e saúde no trabalho em serviços de saúde [Internet]. Ministério do Trabalho e Emprego 2002 p. 37. Available from: <http://www.trabalho.gov.br/images/Documentos/SST/NR/NR32.pdf>

6. Brasil. Portaria nº 2616 de 12 de maio de 1998, que dispõe sobre diretrizes e normas para prevenção e controle das infecções hospitalares. [Internet]. Ministério da Saúde. Brasília; 1998 [cited 2018 Jun 14]. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1998/prt2616_12_05_1998.htm

22. Brasil. Portaria Nº 485, de 11 de novembro de 2005 [Internet]. Brasília: Ministério do Trabalho e Emprego - Gabinete do Ministro; 2005 [cited 2018 Jul 14]. Available from: <http://www.camara.gov.br/sileg/integras/726447.pdf>

24. Brasil. Portaria nº 529, de 1º de abril de 2013. Institui o Programa Nacional de Segurança do Paciente. [Internet]. Ministério da Saúde 2013. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt0529_01_04_2013.html

19. Brasil. Portaria Nº 930, de 27 de agosto de 1992 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 1992 [cited 2018 Jul 14]. Available from: <http://www2.camara.leg.br/legin/marg/portar/1992/portaria-930-27-agosto-1992-486572-publicacaooriginal-1-ms.html>

23. Brasil. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC 63, de 25 de novembro de 2011 [Inter-

net]. Brasília: ANVISA; 2011 [cited 2018 Jul 14]. Available from: https://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/index.php/legislacao/item/rdc-63-de-25-de-novembro-de-2011?category_id=198

25. Brasil. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 36, de 25 de julho de 2013 [Internet]. Brasília: ANVISA; 2013 [cited 2018 Jul 14]. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2013/rdc0036_25_07_2013.pdf

9. Brasil. Resolução da Diretoria Colegiada Nº 7 [Internet]. Ministério da Saúde. Brasília: ANVISA; 2010 [cited 2018 Jul 12]. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0007_24_02_2010.html

28. Brasil. Segurança do Paciente em Serviços de Saúde: Higienização das Mãos [Internet]. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: ANVISA; 2009 [cited 2018 May 24]. 105 p. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/seguranca_paciente_servicos_saude_higienizacao_maos.pdf

13. Brasil. Uso racional de antimicrobianos e a resistência microbiana [Internet]. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2008 [cited 2018 Jun 19]. Available from: http://www.anvisa.gov.br/servicosade/controlere/rede_rm/cursos/atm_racional/modulo2/objetivos.htm

35. Cordeiro ALAO, Oliveira MMC, Fernandes JD, Barros CSMA, Castro LMC, Cordeiro ALAO, et al. Contaminação de equipamentos em unidade de terapia intensiva. *Acta Paul Enferm* [Internet]. 2015 Apr [cited 2018 May 4];28(2):160–5. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-21002015000200160&lng=pt&tlng=pt

27. Costa G de A. Lavagem das mãos: uma revisão de literatura acerca dos fatores limitantes à adesão à higienização das mãos pela equipe multiprofissional de saúde. *Repositorio.ufsc* [Internet]. 2017 Jan 25 [cited 2018 May 24];14. Available from: <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/172675>

15. Da P, Rito N. Caracterização de cepas de *Staphylococcus* resistentes à metilicina quanto a produção de biofilme, resistência a antimicrobianos e realização do perfil e da tipificação clonal. 2008 [cited 2018 Jun 19]; Available from: <https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/9264/1/103.pdf>

29. De F, Da C, Departamento S, Enfermagem D. Adesão dos profissionais de unidade de terapia intensiva à prática de higiene das mãos: avaliação à luz da estratégia multimodal da organização mundial de saúde. *Univ Brasília* [Internet]. 2016 [cited 2018 May 5];33. Available from: http://www.bdm.unb.br/bitstream/10483/17432/1/2016_LeticiaSantosRibeiro_tcc.pdf

5. de Souza Barros L. Boletim Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde – Incidentes Relacionados à Assistência à Saúde – 2015. Agência Nac Vigilância Sanitária [Internet]. 2016 [cited 2018 Jun 19];30. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/3074203/13+-+Boletim+Segurança+do+Paciente+e+Qualidade+em+Serviços+de+Saúde+nº+13+-+Incidentes+Relacionados+à+Assistência+à+Saúde+-+2015/ee34aef8-fed0-42f8->

38. IBSP. IBSP – Instituto Brasileiro para Segurança do Paciente [Internet]. Segurança do paciente. 2017 [cited 2018 Jun 26]. Available from: <https://www.segurancadopaciente.com.br/protocolo-diretrizes/prevencao-de-pneumonia-veja-medidas-especificas-recomendadas-pela-anvisa>

37. Kock KS, Rosa BC da, Martignago NN, Maurici R. Pneumonia associada à ventilação mecânica (PAVM): incidência e desfecho clínico em uma unidade de terapia intensiva no sul de santa catarina. *Arq Catarinenses Med* [Internet]. 2017 Jul 11 [cited 2018 Jun 14];46(1):02-

11. Available from: <http://www.acm.org.br/acm/seer/index.php/arquivos/article/view/248/135>
16. Lima ADP. Perfil de infecções bacterianas do trato urinário e resistência aos antibióticos. Repositorio [Internet]. 2017 Dec 13 [cited 2018 May 24];35. Available from: <https://repositorio.ufu.br/handle/123456789/20721>
1. Mendes Moraes F, Rau C. Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS): impacto na saúde e desafios para seu controle e prevenção. [cited 2018 Jun 4]; Available from: [http://www.cpgls.pucgoias.edu.br/8mostra/Artigos/Saude e Biologicas/Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde \(IRAS\) impacto na saúde e desafios para seu controle e prevenção.pdf](http://www.cpgls.pucgoias.edu.br/8mostra/Artigos/Saude e Biologicas/Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) impacto na saúde e desafios para seu controle e prevenção.pdf)
11. Mota ÉC, Oliveira SP, Silveira BRM, Silva PLN, Oliveira AC. Incidência da pneumonia associada à ventilação mecânica em unidade de terapia intensiva. Med (Ribeirao Preto Online) [Internet]. 2017 Feb 16 [cited 2018 May 24];50(1):39–46. Available from: <https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/135044/130891>
31. Napoles KMN, Luiz RSS, Rodrigues JLN, Sousa PCP, Júnior AB V. Medidas de controle para disseminação de bactérias multirresistentes em hospital geral de Fortaleza, CE, Brasil - Limpeza e desinfecção dos equipamentos médicos hospitalares. J Infect Control [Internet]. 2017 [cited 2018 May 26];6(4). Available from: http://jic.abih.net.br/index.php/jic/article/view/192/pdf_1
10. Oliveira JB de, Francalino TR, Silva MLF da, Júnior AC de A, Lima LR de. Atuação do enfermeiro no controle de infecção hospitalar em unidade de terapia intensiva (UTI). Most Interdiscip do curso Enferm [Internet]. 2017 Jun 23 [cited 2018 May 8];2(2). Available from: <http://publicacoesacademicas.fcrs.edu.br/index.php/mice/article/view/1143/919>
14. Portugal. Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistência aos Antimicrobianos [Internet]. Direção Geral da Saúde. Lisboa; 2015 [cited 2018 Jun 20]. p. 42. Available from: <https://comun.rcaap.pt/bitstream/10400.26/15569/1/d192936.pdf>
17. Ribeiro JB, Leal G de A, Lima EPS. A higienização hospitalar: uma solução paliativa. Cad Grad - Ciências Biológicas e da Saúde - UNIT [Internet]. 2017 Nov [cited 2018 May 8];4(2):61–70. Available from: <https://periodicos.set.edu.br/index.php/cadernobiologicas/article/view/4133/2508>
32. Silva JKC da. Bundle para a prevenção e o controle das infecções hospitalares em serviço de emergência. 2017 [cited 2018 May 26]; Available from: <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/181586>
33. Silva SNE, Junior ECS. Avaliação antimicrobiana de diversas substâncias utilizadas na desinfecção de superfície. Revista UNINGÁ [Internet]. 2017 Oct 18 [cited 2018 May 26];17(1). Available from: <http://revista.uninga.br/index.php/uninga/article/view/690>
3. WHO. Directrices sobre componentes básicos para los programas de prevención y control de infecciones a nivel nacional y de establecimientos de atención de salud para pacientes agudos [Internet]. Organización Panamericana de Saúde, editor. World Health Organization. Washington; 2016 [cited 2018 Jun 23]. p. 100. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255764/9789275319635-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y&ua=1>
2. WHO. Health care without avoidable infections The critical role of infection prevention and control. world Health Organization [Internet]. 2016 Oct [cited 2018 May 5];16. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246235/WHO-HIS-SDS-2016.10-eng.pdf?sequence=1>

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS GRAVES EM PACIENTES COM COINFECÇÃO HIV/TUBERCULOSE SEM SEVERIDADE

Rafaela Alves de Castro¹, Larissa Mendonça Marques² e Keila
Correia de Alcântara¹

¹Universidade Federal de Goiás – Faculdade de Farmácia.

²Clínica Foccos Centro Médico.

Email: rafaelaa_ac@hotmail.com

RESUMO

A coinfeção HIV/TB ocorre quando um indivíduo apresenta, simultaneamente, a infecção pelo HIV e pelo *Mycobacterium tuberculosis*. O tratamento para esse grupo de pacientes, sem gravidade, consiste na utilização do esquema básico antiTB, dois inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa e o efavirenz. Esses indivíduos estão sujeitos a diversas interações medicamentosas, devido a polifarmácia. Portanto, o objetivo desse trabalho foi realizar uma revisão da literatura para esclarecer as possíveis interações medicamento – medicamento e interações medicamento – alimento graves que podem acometer um paciente coinfestado com HIV/TB, sem gravidade, e elucidar as consequências de cada interação. Essas classes terapêuticas apresentam diversas interações medicamentosas clinicamente relevantes, sendo que a maioria envolve as proteínas do citocromo P450 ou devido interações com micronutrientes de alguns alimentos. Diante disso, um manejo clínico deve ser realizado para cada paciente, avaliando o risco-benefício dessas interações e para tornar o tratamento mais seguro e eficaz.

Palavras chave: Tuberculose. Infecção pelo HIV. Interações medicamento – medicamento. Interações medicamento – alimento.

INTRODUÇÃO

A coinfeção HIV/TB é caracterizada pela presença, em um mesmo indivíduo, do vírus da imunodeficiência humana (HIV) e do *Mycobacterium tuberculosis*. A tuberculose (TB) e a infecção pelo HIV correspondem às principais ameaças para a saúde pública. Ao longo da década de 90, o alastramento de casos de infecção pelo HIV corroborou para o ressurgimento da epidemia de TB e, pela primeira vez em 2014, a TB ultrapassou a infecção viral como a principal causa de morte relacionada a doenças infecciosas ¹.

Aqueles indivíduos que são diagnosticados concomitantemente com ambas as infecções, que não realizaram um tratamento prévio, devem iniciar o tratamento para TB imediatamente e os antirretrovirais devem ser introduzidos após duas semanas, se a contagem de linfócitos T CD4⁺ for inferior a 50 células/mm³, ou na oitava semana, se a contagem de linfócitos T CD4⁺ for superior a 50 células/mm³ ². O tratamento antiTB nesse grupo de pacientes consiste nas mesmas orientações para os não coinfectados, tanto no esquema terapêutico quanto na duração: 6 meses utilizando rifampicina + isoniazida + etambutol + pirazinamida ³. Em relação a terapia com antirretrovirais, o esquema principal para os coinfectados, sem gravidade e com uso da rifampicina, é formado por 2 inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa (lamivudina e tenofovir) + efavirenz ².

Os pacientes coinfectados necessitam de uma atenção especial quanto a adesão terapêutica, pois apresentam alta taxa de falência terapêutica, recorrência da TB e interações medicamentosas devido a polifarmácia, que pode estar associada a outros fatores, como o alcoolismo e o uso de drogas ilícitas ^{4,5}. Além disso, os antirretrovirais e os medicamentos antiTB pertencem a grupos terapêuticos que apresentam inúmeras interações medicamentosas ⁶.

Interação medicamentosa é a combinação entre dois ou mais fármacos ou a associação entre fármacos e os nutrientes dos alimentos, que podem proporcionar efeitos farmacológicos não esperados durante uma terapia ⁷. Por sua vez, esses efeitos podem apresentar um caráter

benéfico ou maléfico na terapia do indivíduo (Figura 1) ^{7,8}. Sendo assim, a interação medicamentosa é um fator que afeta o resultado terapêutico do paciente e quanto maior for a quantidade de medicamentos administrados em um único paciente, maior será a probabilidade de ocorrer uma interação medicamentosa ⁹. Diante disso, é de suma importância a integração entre os programas nacionais de TB e os programas de DST/aids para que o paciente alcance o sucesso terapêutico e melhore a sua qualidade de vida ³.

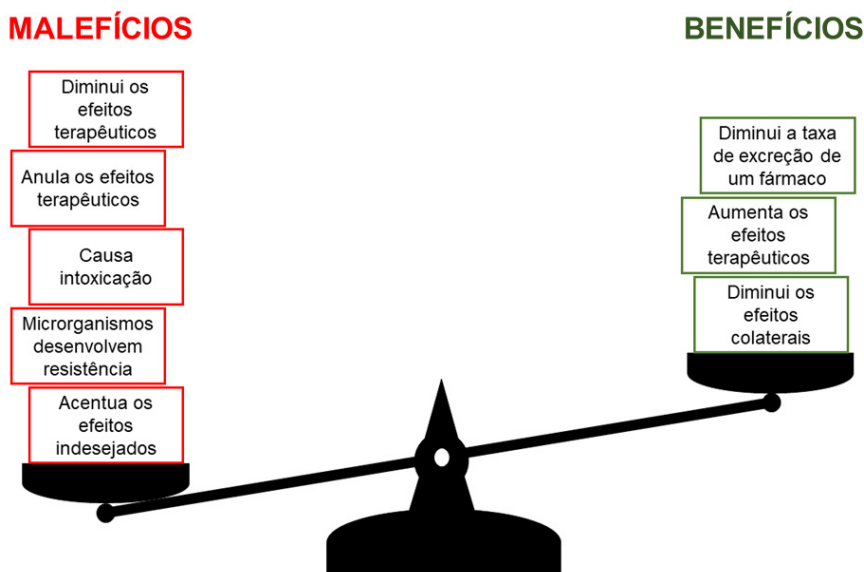


Figura 1. Efeitos maléficos e benéficos das interações medicamentosas. Fonte: Próprio autor.

Dessa forma, o objetivo desse estudo foi esclarecer as possíveis interações medicamento – medicamento e interações medicamento – alimento graves que podem acometer um paciente coinfectado com HIV/TB, sem severidade, e elucidar as consequências de cada interação.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão da literatura que abrangeu artigos científicos publicados entre 2002 e 2017, sendo que os mesmos foram buscados em três bases de dados bibliográficas (SciELO, PubMed- NCBI

e LILACS) nas línguas inglesa, portuguesa e espanhola. Para essa busca foi utilizado uma combinação dos seguintes descritores: “*serious drug interaction*”, “*serious food interaction*”, “*tuberculosis*”, “*antituberculosis drugs*”, “*antiretroviral drugs*” e “*HIV infection*”. Os artigos encontrados foram analisados a fim de alcançar o objetivo do estudo.

RESULTADOS

Neste estudo foram selecionados 40 artigos, os quais abordam sobre as interações medicamentosas que envolvem os medicamentos utilizados em pacientes com coinfeção HIV/TB sem gravidade. As interações medicamento – medicamento estão descritas no quadro 1, enquanto as interações medicamento – alimento estão relatadas no quadro 2.

DISCUSSÃO

As interações medicamentosas dos fármacos antiTB clinicamente relevantes envolvem, em sua maioria, a rifampicina, que é um potente indutor do sistema de transporte hepático e intestinal do citocromo P450 (CYP) ¹⁷. A rifampicina aumenta, em aproximadamente duas vezes, a atividade do CYP2C9, portanto, a maioria dos substratos do CYP2C9 pode apresentar atividade terapêutica reduzida quando a rifampicina for administrada simultaneamente ⁵⁰. Em adição, Lamba e colaboradores demonstraram que a expressão do CYP3A4 depende também do nível de indução da rifampicina, afetando a concentração plasmática de diversos fármacos como os contraceptivos hormonais e a nifedipina ⁵¹.

Por outro lado, a isoniazida é um fármaco inibidor das enzimas do CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19 e CYP3A4), podendo interferir no metabolismo hepático de outros fármacos quando administrados concomitantemente, por exemplo, o acetaminofeno, carbamazepina e levodopa, podendo ocasionar a prolongação desses fármacos no organismo e os mesmos podem atingir suas concentrações tóxicas⁵². Já o etambutol e a pirazinamida apresentam poucas interações medicamentosas clinicamente expressivas, entretanto é de extrema importância

se atentar a possíveis interações, pois a associação com alguns fármacos pode agravar os efeitos colaterais ou reduzir a atividade terapêutica desses fármacos antiTB ²⁷⁻²⁹.

Para os indivíduos coinfectados é recomendado o uso de antir-retrovirais da primeira linha (lamivudina + tenofovir + efavirenz), pois esses fármacos apresentam uma menor interação com os medicamentos utilizados no tratamento antiTB ⁵³. Uma revisão sistemática demonstrou que a administração concomitante do efavirenz com os medicamentos antiTB não afeta significativamente a exposição, eficácia e segurança do efavirenz entre os indivíduos com coinfeção HIV/TB na Ásia e África ⁵⁴. Entretanto, o efavirenz é um indutor moderado da enzima hepática CYP3A4 ⁵⁵, reduzindo a eficácia terapêutica dos fármacos que são metabolizados por essa enzima, como o simeprevir ⁴². Um caso reportado demonstrou que alguns componentes do extrato do *Ginkgo biloba* promovem a indução da expressão genética de enzimas do CYP450, que são responsáveis pela metabolização do efavirenz, sendo assim quando esses fármacos são administrados simultaneamente pode ocorrer uma perda da atividade virológica do efavirenz ³⁷.

A concentração da lamivudina é afetada pelo sorbitol, que é um poliálcool utilizado para adoçar medicamentos líquidos. Portanto, os medicamentos que contém sorbitol devem ser utilizados somente se os esquemas com comprimidos não puderem ser administrados e se os benefícios prevalecerem os riscos ⁴⁴. Já o tenofovir é um fármaco que não é metabolizado pelas enzimas do CYP450, sua eliminação ocorre por via renal dentro de 24 horas ⁵⁶. Um caso reportado demonstrou que o ritonavir e o liponavir podem aumentar a concentração do tenofovir nos túbulos renais, fazendo com o que o mesmo atinja a sua concentração tóxica, devido a interação com transportadores renais de ânions orgânicos ⁴⁵. Além disso, a didanosina compete com o tenofovir por esses transportadores renais e diante disso a concentração da didanosina aumenta de 30 – 60% quando associada ao tenofovir ⁵⁷. Em adição, o tenofovir associado ao atazanavir reduz a concentração plasmática do atazanavir, podendo afetar a atividade virológica do mesmo ⁴⁶.

Além das interações medicamento – medicamento, os fármacos antiTB e os antirretrovirais apresentam interações com os alimen-

tos, devido a uma relação físico-química ou fisiológica entre um fármaco e micronutrientes presentes nos alimentos. À vista disso, pode haver um prejuízo na farmacodinâmica ou na farmacocinética desses fármacos. Consequentemente, essas interações podem resultar no agravamento dos efeitos colaterais dos medicamentos ou na diminuição do efeito terapêutico dos mesmos ⁵⁸.

CONCLUSÃO

Com base no que foi abordado, conclui-se que as classes dos medicamentos utilizados no tratamento de pacientes coinfectados apresentam diversas interações medicamento – medicamento e medicamento – alimentos relevantes, que devem ser checadas durante a prescrição desses fármacos.

Fármaco	Interação medicamento – medicamento	Consequências	Ref.
Rifampicina	Acalabrutinib, Amprenavir, Brigatinib, Cetoconazol, Ciclosporina, Contraceptivos hormonais, Copanlisib, Crizotinib, Dolutegravir, Edoxaban, Fentanila, Indinavir, Isoniazida, Micofenolato mofetil, Neratinib, Nifedipina, Pirazinamida, Pitavastatina, Ponatinib, Posaconazol, Quinina, Roflumilaste, Sirolimus, Sorafenib, Sunitinib, Telitromicina e Vandetanib.	<ul style="list-style-type: none"> - A Rifampicina reduz a concentração plasmática dos fármacos e a eficácia terapêutica dos mesmos; - Aumento da hepatotoxicidade (Rifampicina + Isoniazida). 	10–23
Isoniazida	Acetaminofeno, Carbamazepina, Glimepirida, Levodopa e Rifampicina.	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento da hepatotoxicidade (Associação com Acetaminofeno, Rifampicina ou Carbamazepina); - Agravamento da doença de Parkinson (Isoniazida + Levodopa); - Risco de hipoglicemia (Isoniazida + Glimepirida). 	24–26
Pirazinamida	Etionamida, Rifampicina e Zidovudina.	<ul style="list-style-type: none"> - Diminui a eficácia da Pirazinamida (Pirazinamida + Zidovudina); - Pode ocorrer hepatotoxicidade (Pirazinamida + Etionamida); - Pode ocorrer um dano hepático severo (Pirazinamida + Rifampicina). 	27–28
Etambutol	Antiácidos e Etionamida.	<ul style="list-style-type: none"> - Os antiácidos reduzem em até 28% a concentração plasmática do Etambutol; - A Etionamida pode elevar os efeitos tóxicos do Etambutol. 	28–29

Efavirenz	Artemeter, Bexaroteno, Cetoconazol, Darunovir, Etravirina, <i>Ginkgo biloba</i> , Itraconazol, Levonorgestrel, Maraviroque, Nevirapina, Proguanil, Rifabutina e Simeprevir.	<ul style="list-style-type: none"> - O Efavirenz reduz a concentração plasmática dos fármacos e a eficácia terapêutica dos mesmos; - Possível perda da atividade virológica (Efavirenz + <i>Ginkgo biloba</i>). 	30–43
Lamivudina	Sorbitol.	- Pode ocorrer uma perda do controle viral.	44
Tenofovir	Atazanavir, Didanosina, Lopinavir e Ritonavir.	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento da concentração plasmática do Tenofovir (Associação com Ritonavir e Lopinavir); - Aumento da concentração plasmática da Didanosina, podendo ocorrer uma toxicidade e diminuição do efeito do Atazanavir. 	45–46

Ref.: Referências.

Quadro 1. Interações medicamento – medicamento dos fármacos utilizados em pacientes com coinfeção HIV/TB, sem gravidade

Fármaco	Interação medicamento – alimento	Manejo Clínico	Ref.
Rifampicina	Os alimentos diminuem a concentração do fármaco	<ul style="list-style-type: none"> - Administrar o medicamento 1 a 2 horas após a alimentação; - Se houver um desconforto gástrico, pode ingerir o medicamento com uma pequena quantidade de alimento; - Pode ser necessário uma suplementação de vitamina D; - Evitar o uso de álcool, pois esse composto aumenta a toxicidade do fármaco; - Diminuir a ingestão de alimentos ricos em purina (carne vermelha, frutos do mar, cereja, tofu, vinho, feijão, abacaxi, pêssego, espinafres, cogumelos, aspargos e etc.) 	47
Isoniazida	Os alimentos diminuem a concentração do fármaco	<ul style="list-style-type: none"> - Administrar o medicamento 1 a 2 horas após a alimentação; - Se houver um desconforto gástrico, pode ingerir o medicamento com uma pequena quantidade de alimento; - Evitar alimentos ricos em tiramina e histamina (queijos envelhecidos, carnes e peixes defumados, salame, mortadela, soja, tofu, vinho e etc.) 	47
Pirazinamida	Os alimentos não prejudicam a concentração do fármaco	<ul style="list-style-type: none"> - O medicamento pode ser administrado com ou sem alimento; - Diminuir a ingestão de alimentos ricos em purina (carne vermelha, frutos do mar, cereja, tofu, vinho, feijão, abacaxi, pêssego, espinafres, cogumelos, aspargos e etc.). 	47

Etambutol	Os alimentos não interferem na concentração do fármaco.	- Administrar o medicamento com leite ou alimento, para impedir uma irritação gastrointestinal.	47
Efavirenz	Os alimentos gordurosos elevam a absorção do fármaco, exaltando as suas reações adversas.	- O medicamento deve ser administrado de estômago vazio, de preferência ao deitar; - Evitar a ingestão de alimentos gordurosos.	48
Lamivudina	Os alimentos não afetam significativamente a absorção do fármaco.	- O medicamento pode ser administrado com ou sem alimento.	49
Tenofovir	Os alimentos aumentam a biodisponibilidade do fármaco.	- Administrar o medicamento com alimento gorduroso.	48

Ref.: Referências.

Quadro 2. Interações medicamento – alimento dos fármacos utilizados em pacientes com coinfeção HIV/TB, sem gravidade

A maioria dessas interações ocorrem devido a indução ou inibição das enzimas do CYP450 ou por causa de uma interação com os micronutrientes de certos alimentos. Diante dessas interações relevantes, um manejo clínico deve ser realizado para cada paciente, avaliando o risco-benefício dessas interações e para tornar o tratamento mais seguro e eficaz.

#VamosPraticar

O paciente H.S.B., sexo masculino, 42 anos, proveniente da zona rural, foi admitido em um hospital com uma candidíase oral grave. Foi prescrito o uso de itraconazol 200 mg/ dia durante 3 semanas. Durante a admissão, a equipe constatou que o paciente possuía coinfeção HIV/TB e fazia o uso de rifampicina, isoniazida, pirazinamida, etambutol, efavirenz, lamivudina e tenofovir. Após uma semana de internação, os profissionais observaram que o itraconazol não estava atuando contra a infecção, portanto, decidiram substituir o medicamento pelo posaconazol 400 mg 2 vezes/dia. Além disso, o paciente apresentava um déficit de nutrientes e foi incorporado em sua dieta alimentos gordurosos, feijão e carne vermelha. Nove dias após a internação o paciente foi à óbito.

Ao analisar esse caso quais foram os prováveis fatores contribuintes para o óbito do paciente?

REFERÊNCIAS

41- Abel S, Jenkins TM, Whitlock LA, Ridgway CE, Muirhead GJ. Effects of CYP3A4 inducers with and without CYP3A4 inhibitors on the pharmacokinetics of maraviroc in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 65(1):38 -46.

44- Adkison K, McCoig C, Wolstenholme A, Lou Y, Zhang Z, Eld A, et al. Effect of Sorbitol on Lamivudine Pharmacokinetics Following Administration of EPIVIR® Solution in Adults [poster]. Apresentado em: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 13-16, 2017; Seattle, WA, USA.

33- Andrade RA, Evans RT, Hamill RJ, Zerai T, Giordano TP. Clinical evidence of interaction between itraconazole and nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors in HIV-infected patients with disseminated histoplasmosis. *Ann Pharmacother*. 2009; 43(5):908-913.

54- Atwine D, Bonnet M, Taburet AM. Pharmacokinetics of efavirenz in patients on antituberculosis treatment in high HIV and tuberculosis burden countries: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2018 Apr 6.

43- Baede P, Pistcitelli S, Graham N, van't Klooster G. Drug interactions with TMC125, a potent next generation non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor [poster]. Apresentado em: 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 27 – 30, 2002; San Diego, CA, USA.

16- Benator D, Bhattacharya M, Bozeman L, Burman W, Cantazaro A, Chaisson R, et al. Rifapentine and isoniazid once a week versus rifampicin and isoniazid twice a week for treatment of drug-susceptible pulmonary tuberculosis in HIV-negative patients: a randomised clinical trial. *Lancet*. 2002;360:528-34.

4-Blumberg HM. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/

Infectious Diseases Society of America: Treatment of Tuberculosis. *Infec Dis Clin Pract.* 2002;11(8):467-471.

24- Boglou P, Steiropoulos P, Papanas N, Bouros D. Hypoglycaemia due to interaction of glimepiride with isoniazid in a patient with type 2 diabetes mellitus. *BMJ Case Rep.* 2013;2013:1.

3- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília: 2011.

2- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos. Brasília: 2017.

31- Byakika-Kibwika P, Lamorde M, Mayito J, Nabukeera L, Namakula R, Mayanja-Kizza H. Significant pharmacokinetic interactions between artemether/lumefantrine and efavirenz or nevirapine in HIV-infected Ugandan adults. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(9):2213-2221.

28- Caminero Luna JA. Guía de la Tuberculosis para Médicos Especialistas. Paris: Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias; 2003.

25- Campos-Franco J, González-Quintela A, Alende-Sixto MR. Isoniazid-induced hyperacute liver failure in a young patient receiving carbamazepine. *Eur J Intern Med.* 2004;15(6):396-7.

9- Ceia, F. Interações medicamentosas na prática clínica. *Rev Port Clin Geral.* 2007;23(2):197-207.

22- Chen Y, Zhang W, Huang WH, Tan ZR, Wang YC, Huang X, et al. Effect of a single-dose rifampin on the pharmacokinetics of pitavastatin in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69(11):1933-8.

13- de Martin P, Oliver S, Robertson J, Kennedy SJ, Read J, Duvauchelle T. Pharmacokinetic drug interactions with vandetanib during coadministration with rifampicin or itraconazole. *Drugs R D.* 2011;11(1):37-51.

36- Desnoyer A, Kaied F, Descamps D, Yeni P, Descamps V, Le Beller C, et al. Deleterious pharmacokinetic interaction between bexarotene and efavirenz. *AIDS.* 2010; 24(14):2296-2298.

17- Finch CK, Chrisman CR, Baciewicz AM, Self TH. Rifampin and rifabutin drug interactions. *Arch Intern Med.* 2002;162(9): 985-92.

7- Fonseca AL. Interações medicamentosas. Rio de Janeiro, EPUC, 2000.

48- Furini AAC, de Lima TAM, Rodrigues JF, Borges MSB, do Carmo EGB, Cecchim MC, et al. Análise de interações medicamentosas e alimentares em pacientes com AIDS em uso da TARV associada à terapia de resgate. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.* 2015;36(3): 427-434.

10- Gurumurthy P, Ramachandran G, Hemanth Kumar AK, Rajasekaran S, Padmapriyadarsini C, Swaminathan S, et al. Decreased bioavailability of rifampin and other antituberculosis drugs in patients with advanced human immunodeficiency virus disease. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48(11):4473-5.

5- Hisaka A, Ohno Y, Yamamoto T, Suzuki H. Prediction of pharmacokinetic drug-drug interaction caused by changes in cytochrome P450 activity using in vivo information. *Pharmacol Ther.* 2010;125(2):230-48.

12- Hohmann C, Kang EM, Jancel T. Rifampin and posaconazole coadministration leads to decreased serum posaconazole concentrations. *Clin Infect Dis.* 2010;50:939-40.

- 40- Kiser JJ, Lu D, Rosenkranz SL, Morse GD, DiFrancesco R, Sherman KE, Butt AA. Boceprevir and Antiretroviral Pharmacokinetic Interactions in HIV/HCV Co-infected Persons: AIDS Clinical Trials Group Study A5309s. *Drugs* 2017;17(4):557-567.
- 18- Kuypers DR, Verleden G, Naesens M, Vanrenterghem Y. Drug interaction between Mycophenolate mofetil and rifampin: possible induction of uridine diphosphate-glucuronosyltransferase. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;78(1):81-8.
- 51- Lamba J, Strom S, Venkataramanan R, Thummel KE, Lin YS, Liu W, et al. MDR1 genotype is associated with hepatic cytochrome P450 3A4 basal and induction phenotype. *Clin Pharmacol Ther* 2006;79:325-38.
- 47- Lin MY, Lin SJ, Chan LC, Lu YC. Impact of food and antacids on the pharmacokinetics of anti-tuberculosis drugs: systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010;14(7):806-18.
- 11- McIlleron H, Meintjes G, Burman WJ, Maartens G. Complications of antiretroviral therapy in patients with tuberculosis: drug interactions, toxicity, and immune reconstitution inflammatory syndrome. *J Infect Dis.* 2007;196(1):S63-75.
- 29- Migliori GB, D'Arcy Richardson M, Sotgiu G, Lange C. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in the West. Europe and United States: epidemiology, surveillance, and control. *Clin Chest Med.* 2009;30(4):637-65, vii.
- 20- Morii H, Chiba M, Konishi H, Endo Y, Yamaji A. Failure of pain control using transdermal fentanyl during rifampicin treatment. *J Pain Symptom Manage.* 2007;33(1):5-6.
- 55 - Mouly S, Lown KS, Kornhauser D, Joseph JL, Fiske WD, Benedek IH, et al. Hepatic but not intestinal CYP3A4 displays dose-dependent induction by efavirenz in humans. *Clin Pharmacol Ther.* 2002;72(1):1-9.
- 37- Naccarato M, Yoong D, Gough K. A Potential Drug-Herbal Interaction between *Ginkgo biloba* and Efavirenz. *J Int Assoc Physicians AIDS Care.* 2012;11(2):98-100.
- 19- Ngo BT, Pascoe M, Khan D. Drug interaction between rifampicin and sirolimus in transplant patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2011;22(1):112-115.
- 14- Nassr N, Huennemeyer A, Herzog R, von Richter O, Hermann R, Koch M, et al. Effects of rifampicin on the pharmacokinetics of roflumilast and roflumilast N-oxide in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2009;68:580-7.
- 8- Osterhoudt KC, Penning TM. Toxicidade por fármacos e envenenamento. In: Goodman & Gilman. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica.* 12ª edição, Mc Graw Hill; 2012. pg 73-87. Capítulo 4.
- 42- Ouwerkerk-Mahadevan S, Sekar V, Simion A, Peeters A, Beumont-Mauviel M. The pharmacokinetic interactions of the HCV protease inhibitor simeprevir (TMC435) with HIV antiretroviral agents in healthy volunteers [poster]. Apresentado em: IDWeek; October 17-21, 2012; San Diego, CA, USA.
- 26- Pai MP, Momary KM, Rodvold KA. Antibiotic drug interactions. *Med Clin North Am.* 2006;90(6):1223-55.
- 21- Pukrittayakamee S, Prakongpan S, Wanwimolruk S, R Clemens, S Looareesuwan, NJ White. Adverse effect of rifampin on quinine efficacy in uncomplicated falciparum malaria. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47(5):1509-1513.

6- Repetto MJ, Petitto JM. Psychopharmacology in HIV infected patients. *Psych Med*. 2008;70(5):585-92.

45- Rollot F, Nazal E, Chauvelot-Moachon L, Kélaïdi C, Daniel N, Saba M. Tenofovir-related Fanconi syndrome with nephrogenic diabetes insipidus in a patient with acquired immunodeficiency syndrome: the role of lopinavir-ritonavir-didanosine. *Clin Infect Dis*. 2003;37(12):e174-6.

49- Sánchez-Conde M, Palacios R, Sanz J, Rodríguez-Novoa S, Rivas P, Santos J, et al. Efficacy and safety of a once daily regimen with Efavirenz, Lamivudine, and Didanosine, with and without food, as initial therapy for HIV infection: the ELADI study. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2007;23(10):1237-41.

32- Scarsi KK, Darin KM, Nakalema S, Back DJ, Byakika-Kibwika P, Else LJ, et al. Unintended pregnancies observed with combined use of the levonorgestrel contraceptive implant and efavirenz-based antiretroviral therapy: a three-arm pharmacokinetic evaluation over 48 weeks. *Clin Infect Dis*. 2016; 62(6):675-682.

57- Schooley RT, Ruane P, Myers RA, Beall G, Lampiris H, Berger D, et al. Tenofovir DF in antiretroviral experienced patients: results from a 48-week, randomized, double blind study. *AIDS* 2002;16:1257-63.

39- Shubber Z, Calmy A, Andrieux-Meyer I, Vitoria M, Renaud-Thery F, Shaffer N, et al. Adverse events associated with nevirapine and efavirenzbased first-line antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2013;27:1403-12.

15- Simmons KB, Haddad LB, Nanda K, Curtis KM. Drug interactions between rifamycin antibiotics and hormonal contraception: A systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;218(1):88-97.

34- Soon GH, Shen P, Yong EL, Pham P, Flexner C, Lee L. Pharmacokinetics of darunavir at 900 milligrams and ritonavir at 100 milligrams once daily when coadministered with efavirenz at 600 milligrams once daily in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(7):2775-2780.

38- Soyinka JO, Onyeji CO. Alteration of pharmacokinetics of proguanil in healthy volunteers following concurrent administration of efavirenz. *Eur J Pharm Sci*. 2010; 39(4):213-218.

30- Sriwiriyan S, Mahatthanatrakul W, Ridditid W, Jaruratanasirikul S. Effect of efavirenz on the pharmacokinetics of ketoconazole in HIV-infected patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007;63(5):479-483.

46- Taburet AM, Piketty C, Chazallon C, Vincent I, Gérard L, Calvez V, et al. Interactions between atazanavir-ritonavir and tenofovir in heavily pretreated human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:2091-6.

56- Viread® capsules. Product Monograph. February 6, 2012.

50- Vormfelde SV, Brockmoller J, Bauer S, Herchenhein P, Kuon J, Meineke I, et al. Relative impact of genotype and enzyme induction on the metabolic capacity of CYP2C9 in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther*. 2009;86:54-61.

35- Weiner M, Benator D, Peloquin C, Burman W, Vernon A, Engle M, et al. Evaluation of the drug interaction between rifabutin and efavirenz in patients with HIV infection and tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2005;41:1343-1349.

52- Wen X, Wang J-S, Neuvonen PJ, Backman JT. Isoniazid is a mechanism-based inhibitor of

cytochrome P450 1A2, 2A6, 2C19 and 3A4 isoforms in human liver microsomes. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;57:799–804.

58- Won CS, Oberlies NH, Paine MF. Mechanisms Underlying Food-Drug Interactions: inhibition of intestinal metabolism and transport. *Pharmacol Ther.* 2012;136(2):186–20.

53- World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva 2016.

1-World Health Organization. Global Tuberculosis Report. Geneva: World Health Organization, 2017.

27- Yew WW. Clinically significant interactions with drugs used in the treatment of tuberculosis. *Drug Saf.* 2002;25(2):111–33.

23- Yoshiyuki Ohno, Akihiro Hisaka, Masaki Ueno, Hiroshi Suzuki. General framework for the prediction of oral drug interactions caused by CYP3A4 induction from in vivo information. *Clin Pharmacokinet.* 2008;47(10): 669–680.

ANÁLISE DE COINFECÇÕES ENTRE O PAPILOMA VÍRUS HUMANO (HPV) E OUTRAS INFECÇÕES SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS (ISTs)

Mônica Gomes e Silva de Holanda¹¹

Suelene Brito do Nascimento Tavares¹²

Walmirton Bezerra D'Alessandro¹³

Sílvia Helena Rabelo dos Santos¹⁴

RESUMO

A associação de diferentes agentes infecciosos com o Papiloma Vírus Humano (HPV) possui consequências ainda a serem elucidadas na possível alteração do desenvolvimento das lesões pré-invasoras. Acredita-se que a infecção persistente por HPV seja facilitada por processos inflamatórios, rupturas no epitélio, baixa imunidade e que poderiam ser causados por coinfeção com outros agentes sexualmente transmissíveis. Estudos tem sido desenvolvidos para esclarecer a interação entre o HPV e outros patógenos. O objetivo desse estudo foi à realização de uma busca pela revisão narrativa da literatura sobre a coinfeção entre HPV e *Trichomonas vaginalis*, HPV com Herpes simples

11 Bióloga, especialista em Citologia Clínica, mestranda pelo Programa de Pós Graduação em Assistência e Avaliação em Saúde pela Universidade Federal de Goiás (PPGAAS/UFG).

12 Biomédica, especialista em Citologia Clínica, mestre e doutora em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Goiás.

13 Biomédico, Mestre e doutor em Medicina Tropical. Pós-doutorando pelo Programa de Pós Graduação em Assistência e Avaliação em Saúde pela Universidade Federal de Goiás (PPGAAS/UFG).

14 Farmacêutica, especialista em Citologia Clínica, mestre em Patologia e Doutora em Tocoginecologia. Professora Associada II em Citologia Clínica pela Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás.

tipo 1 e 2 e a prevalência de HPV e estas ISTs. A fonte de leitura foi através de pesquisa de artigos na base de dados US National Library of Medicine/National Institutes of Health (PUBMED). A literatura relata uma associação de coinfeção entre o HPV e estes agentes onde o risco de desenvolvimento das lesões cervicais é relevante. Destaca-se também o maior número de estudos relacionados aos tipos de HPV de maior risco oncogênico, principalmente o 16 e 18. A combinação de fatores que desempenham um papel em uma doença quase sempre requer estudos para determinar a contribuição precisa de cada fator em uma dinâmica complexa por isso mais pesquisas são necessárias para elucidar os mecanismos envolvidos.

Palavras chaves: HPV. Coinfecção. *Trichomonas vaginalis*. Herpes simples

INTRODUÇÃO

Há mais de 200 genótipos diferentes de HPV, e aproximadamente 18 genótipos sendo classificados como sendo de alto risco oncogênico (HR-HPV) estes estabelecem uma infecção crônica ou persistente que é considerada o principal fator de risco predisponente no desenvolvimento de carcinomas associados ao HPV¹. O HPV-16 e 18 são os genótipos mais frequentemente associados a esse tipo de câncer².

A progressão da infecção pelo HPV para o câncer do colo do útero ocorre apenas em um pequeno percentual de mulheres infectadas. A persistência é considerada o fator determinante na progressão de lesões precursoras para o carcinoma invasor³. É nesta fase de persistência que as lesões aparecem. As lesões intraepiteliais de baixo grau (LSIL) são lesões simples que, na maioria das vezes, regredem espontaneamente e podem ser provocadas tanto por vírus de alto como de baixo risco oncogênicos. Já as lesões classificadas como lesões intraepiteliais de alto grau (HSIL) são provocadas por vírus de alto risco e são consideradas como as lesões precursoras do câncer de colo uterino⁴ (Figura 1).

Condições relacionadas à vida do indivíduo e múltiplas infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) são fatores de risco para a

carcinogênese e sugerem que outras ISTs podem atuar como cofatores do HPV⁵. Pode então nos demonstrar parte dos mecanismos que modificam a depuração e a persistência do HPV, levando à malignidade.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS, 2016), mais de um milhão de ISTs são adquiridas todos os dias⁶. Entre os principais agentes etiológicos responsáveis pelas ISTs que podem estar potencialmente envolvidos na carcinogênese cervical estão *Chlamydia trachomatis*, vírus herpes simples (HSV) 1 e 2, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*, *Treponema pallidum* e o vírus da imunodeficiência humana (HIV), pois podem causar processos inflamatórios, microabrasão e/ou microtrauma no epitélio cervical e alterações nas vias de resposta imunológica que podem diminuir a capacidade do hospedeiro de resolver a infecção pelo HPV, promovendo a sua persistência^{7,8}.

Diante o exposto o objetivo desse estudo foi à realização de uma busca pela revisão narrativa da literatura sobre a coinfeção entre HPV e *Trichomonas vaginalis*, HPV com Herpes simples tipo 1 e 2 e a prevalência de HPV e estas ISTs. (Figura 1)

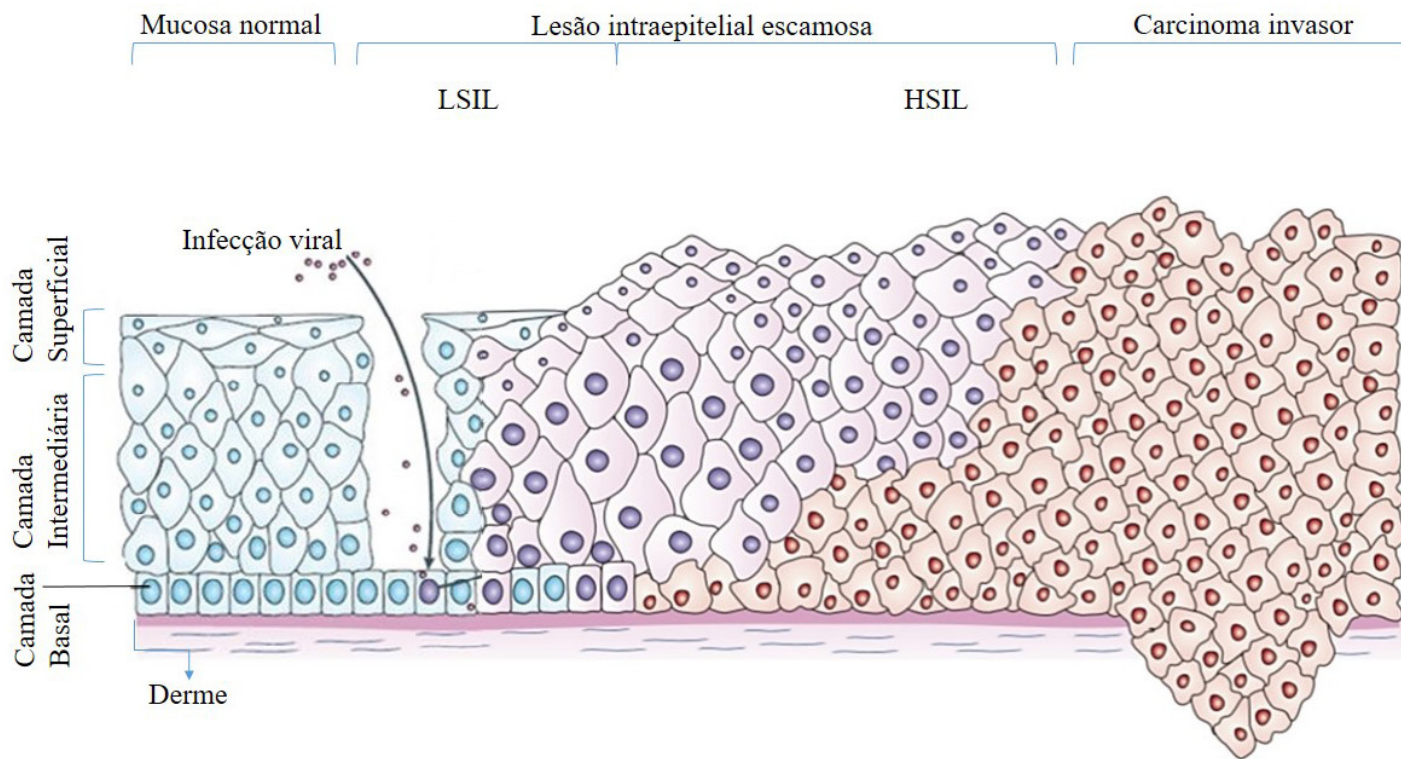


Figura 1 - Representação esquemática da infecção pelo HPV e o espectro de lesões provocadas nos tecidos do colo do útero (adaptado de Woodman et al. 2007)³.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa de literatura, realizada através de pesquisa de artigos na base de dados US National Library of Medicine/National Institutes of Health (PUBMED) com as seguintes palavras-chave: “Papillomavirus Infections” e “Risk” e “*Trichomonas vaginalis*”; e para o herpes simples: “Papillomavirus Infections” e “Risk” e “Herpesviridae”. Diante desse levantamento, foram encontrados 10 para *T. vaginalis* e 50 para HSV. Após leitura seletiva dos resumos, os artigos selecionados foram lidos na íntegra. Foram inclusos os artigos dos últimos 10 anos que abordam a coinfecção, os fatores de risco associados ao desenvolvimento de alteração na citologia cervical e a prevalência do tipo de HPV. Foram excluídos artigos publicados fora do período estabelecido para busca (2008-2018), que não apresentavam a relação de coinfecção, dados inconsistentes e amostra muito pequenas, aqueles com amostra constituída por homens ou homens e mulheres ou mulheres e mulheres, crianças, duplicados e de revisão. Obteve-se então 4 artigos para *T. vaginalis* e 2 para HSV. As listas de referências dos artigos selecionados também foram pesquisadas para publicações relevantes adicionais (Figura 2).

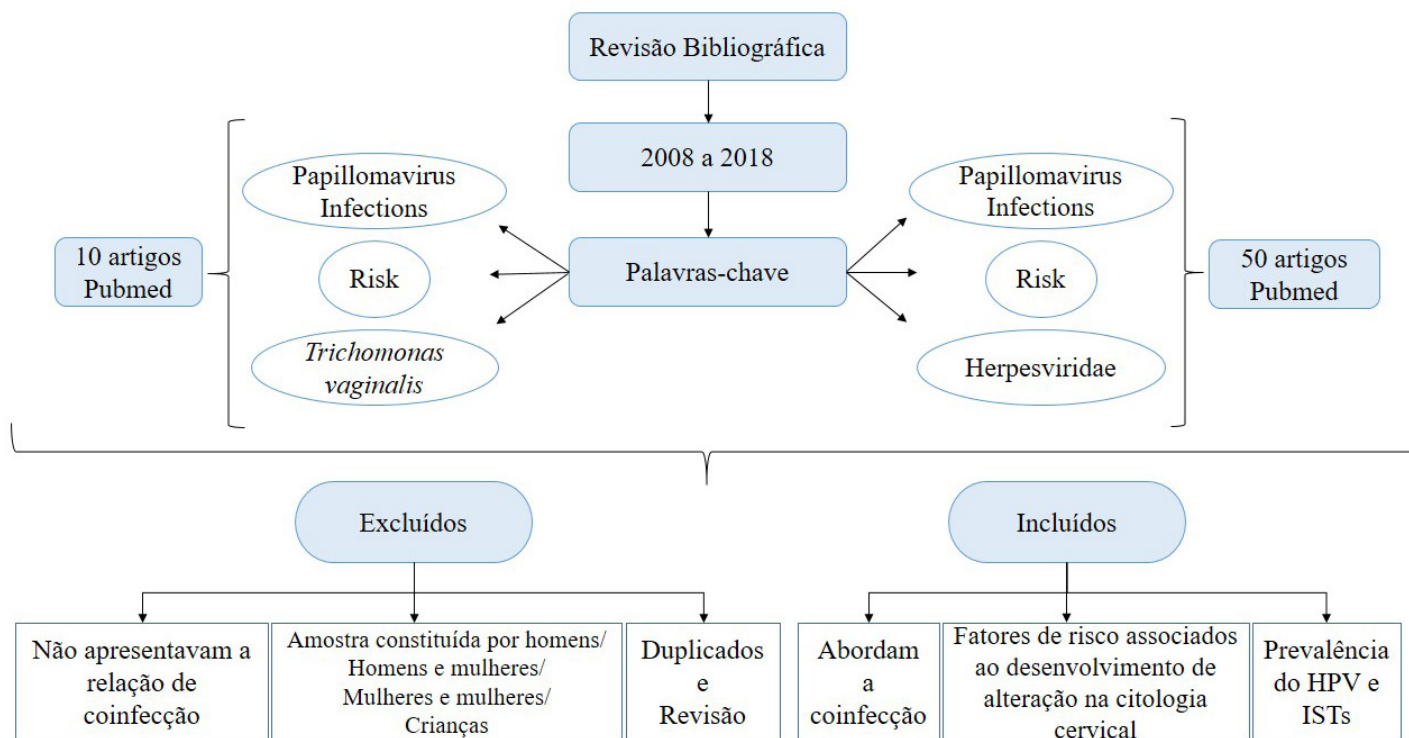


Figura 2: Fluxograma da metodologia adotada na seleção dos estudos incluídos na revisão narrativa.

RESULTADO E DISCUSSÃO

HPV E *T. VAGINALIS*

Vários estudos demonstraram uma associação com a infecção pelo *T. vaginalis* e o desenvolvimento de lesões cervicais^{9,10,11,12}. O mecanismo proposto para o aumento da displasia cervical é que o *T. vaginalis* produz rupturas no epitélio que podem aumentar o risco de infecção pelo HPV¹⁰.

Segundo Lazenby et al. (2014), vinte e cinco por cento (10 de 39) dos participantes de sua pesquisa com genótipos de HR-HPV foram infectados com *T. vaginalis*, sendo os principais tipos de HPV o 16, 31, 52, 56, 68. Em uma regressão logística multivariada, pacientes com *T. vaginalis* estavam em risco aumentado (OR, 4,1 [IC 95%, 1,7-9,8]), para HPV de alto risco oncogênico especificamente o HPV 16. Pacientes com *T. vaginalis* foram 6,5 vezes (OR, 6,5 [95% IC, 1,1-37]) mais propensos a ter HPV tipo 16 do que pacientes com *T. vaginalis* negativo (38% vs 17%). Na análise de progressão das lesões cervicais a coinfeção estava presente em 18% das lesões de baixo grau e 13% nas lesões de alto grau¹¹.

*Em outra pesquisa realizada no Brasil no estado da Bahia 28,7% das lesões cervicais tem diagnóstico de presença de T. vaginalis concomitante. Houve um risco maior relacionado à presença desse agente e ao desenvolvimento das lesões, onde 55,6% tinha diagnóstico de ASC-US, 62,5% lesão de baixo grau e 64,3% de alto grau*¹².

Donders et al. (2013), confirmou uma correlação de *T. vaginalis* com o HPV e com anomalias citológicas do colo do útero, indicando que as ISTs são muitas vezes coexistentes, mesmo em um cenário onde a prevalência de *T. vaginalis* é muito baixa. Demonstrou que em todos os casos de HSIL onde a *T. vaginalis* foi descoberta, o HR-HPV também estava presente como agente causador. O que corrobora com um estudo feito no Quênia onde foram encontrados uma maior associação de *T. vaginalis* (8,2%) com o HR-HPV¹⁰.

Apesar de uma associação entre *T. vaginalis* e infecções por HPV serem reproduzidos em múltiplos estudos em diferentes populações, pouco é entendido sobre o relacionamento e interações entre esses dois organismos¹¹. Embora fisiologicamente plausível, o mecanismo pelo qual o *T. vaginalis* leva ao aumento das lesões permanece teórico¹⁰.

A *T. vaginalis* é uma condição pouco reconhecida, apesar de sua importância clínica, provavelmente devido à sua raridade percebida, o esforço diagnóstico adicional requerendo um espécime fresco para microcultura e/ ou cultura, e sua aparência em grande parte assintomática em mulheres¹⁰.

Na tabela 1 é possível observar as diferentes porcentagens de coinfeção em países como Brasil, África e Bélgica.

Autor (Ano)	Local	Tipo de Estudo	Número Amostral	Prevalência da coinfecção n (%)	Prevalência HPV n (%)	Prevalência <i>T. vaginalis</i> n (%)
Amorim et al. (2017) ¹⁰	Bahia, Brasil	Caso controle	132	38 (28,7)	71 (53,7)	**
Vielot et al. (2016) ⁷	Nairóbi, Quênia	Coorte Longitudinal	350	16*(4,5)	173*(49,4)	32(9,1)
Lazenby et al. (2014) ⁹	Tanzânia	Transversal	324	10(3,0)	39(12,0)	31(9,5)
Donders et al. (2013) ⁸	Antuérpia, Bélgica	Transversal retrospectivo	63.251	58(0,1)	9580 (15,1)	236 (0,3)

Tabela 1- Prevalência da coinfeção entre HPV e *T. vaginalis*, prevalência do HPV e prevalência da *T vaginalis*.

* HR-HPV; ** Dados não informados.

HPV E HERPES VÍRUS TIPO 1 E 2

A infecção pelo herpes simples (HSV) foi primeiro considerada como potencial fator de causa para o câncer do colo do útero na década de 1960¹³, e evidências mais recentes sugere que a infecção pelo HSV pode atuar em conjunto com a infecção pelo HPV no aumento do risco de carcinoma cervical invasivo¹⁴.

No artigo publicado por Youyun Zhao et al. (2012) a coinfeção por HSV 2 com o HPV foi significativamente maior ($P < 0,05$) nos casos de carcinoma cervical (25%), neoplasia intraepitelial cervical (27,6%) e cervicite (23,8%) do que no colo do útero saudável (4,0%). Já a coinfeção pelo HSV 1 com o HPV foi semelhante ($P > 0,05$) nos casos de carcinoma cervical (5%), neoplasia intraepitelial cervical (9,2%), cervicite (13,3%) e colo do útero saudável (8%). Isto sugere que o HSV 2 coinfeção com o HPV foi associada a neoplasia intraepitelial e carcinoma cervical escamoso, mas que este não é o caso da coinfeção HSV 1 com o HPV¹⁵.

Corroborando com o estudo feito nos Estados Unidos (2017) onde o teste qui-quadrado de Rao-Scott e os modelos logísticos ajustados indicaram a associação entre HPV e HSV 2 ($OR_{\text{ajustado}} = 2,49$; IC 95%: 1,96 a 3,16), a medida de interação baseada no risco relativo entre o HSV e o HPV na escala aditiva sugere que os participantes com soro positividade para o HPV e o HSV 2 apresentaram um risco relativamente maior de câncer do colo do útero ($RR_{\text{ajustado}} = 3,44$; IC95%: 1,50; 7,86; $P < 0,01$)¹⁶. Ambos artigos destacam a interação com HPV com alto risco oncogênico principalmente o HPV 16 e 18.

Algumas explicações perante a relação do HPV com o HSV é que a interação entre eles pode facilitar a integração do HPV e a amplificação nas células do hospedeiro elevando o risco de câncer do colo do útero¹⁶, a coinfeção HSV 2 com o HPV interfere nas respostas imunes locais, o que aumenta a probabilidade de progressão das lesões associadas ao HPV¹³. O HSV pode desempenhar papel na imortalização e ajuda no processo de transformação maligna do HPV¹⁶.

Outros estudos são necessários para examinar se a infecção por HSV 2 aumenta a carga viral do HPV ou se a infecção por HSV 2 é capaz de transformar células cervicais infectadas pelo HPV, elucidando em qual etapa da patogênese do câncer cervical a infecção por HSV 2 pode ser relevante¹³.

Na tabela 2 é possível observar as diferentes porcentagens de coinfeção nos países como Estados Unidos e China.

Autor (Ano)	Local	Tipo de estudo	Número Amostral	Prevalência coinfecção n (%)	Prevalência HPV n (%)	Prevalência de HSV 1 n (%)	Prevalência de HSV 2 n (%)
Sen li et al. (2017)	EUA	Transversal observacional	8184	144 (1,7)	*	5372 (65,4)	2207 (26,9)
Yuyun Zhao et al. (2012)	Hubei China	Caso Controle	800	87 (10,8)	223 (27,8)	54 (6,7)	150 (18,7)

Tabela 2 - Prevalência da coinfecção entre HPV e Herpes simples 1 e 2, a prevalência isolada do HPV, do HSV 1 e HSV 2

* Dados não informados.

CONCLUSÃO

Foi encontrada uma associação significativa entre HPV, *T. vaginalis* e herpes simples do tipo 2. Com a ampla variedade de ISTs que já foram associados ao HPV, a coinfeção pode estabelecer um ambiente que potencializa o início e a progressão das lesões cervicais. Algumas ISTs tem a capacidade de estabelecer infecções por toda a vida, o que pode aumentar o risco de eventos oncogênicos adversos tempos após a infecção inicial.

Esses dados confirmam que a triagem de infecções genitais pode ser importante para revelar a presença da associação de diferentes infecções sexualmente transmissíveis, sugerem e enfatizam o valor do rastreamento para infecções genitais em pacientes HPV positivos, bem como para o rastreamento de HPV em pacientes com outras ISTs. É importante diminuir e reduzir os prováveis efeitos sinérgicos das coinfeções.

REFERÊNCIAS

12. Amorim AT, Marques LM, Campos GB, Lobão TN, De Souza Lino V, Cintra RC, Et Al. Co-Infection Of Sexually Transmitted Pathogens And Human Papillomavirus In Cervical Samples Of Women Of Brazil. BMC Infect Dis. 2017;17(1):1–12.
8. De Abreu ALP, Malaguti N, Souza RP, Uchimura NS, Ferreira ÉC, Pereira MW, Et Al. Association Of Human Papillomavirus, Neisseria Gonorrhoeae And Chlamydia Trachomatis Co-Infections On The Risk Of High-Grade Squamous Intraepithelial Cervical Lesion. Am J Cancer Res. 2016;6(6):1371–83.
10. Donders GGG, Depuydt CE, Bogers JP, Vereecken AJ. Association Of Trichomonas Vaginalis And Cytological Abnormalities Of The Cervix In Low Risk Women. Plos One. 2013;8(12):1–5.
11. Lazenby GB, Taylor PT, Badman BS, Mchaki E, Korte JE, Soper DE, Et Al. An Association Between Trichomonas Vaginalis And High-Risk Human Papillomavirus In Rural Tanzanian Women Undergoing Cervical Cancer Screening. Clin Ther [Internet]. 2014;36(1):38–45. Available From: <http://Dx.Doi.Org/10.1016/J.Clinthera.2013.11.009>
5. Liu J, Liu W, Liu Y, Zhou X, Zhang Z, Sun Z. Prevalence Of Microorganisms Co-Infections In Human Papillomaviruses Infected Women In Northern China. Arch Gynecol Obstet. 2016;293(3):595–602.
13. Pérez LO, Barbisan G, Abba MC, Laguens RM, Dulout FN, Golijow CD. Herpes Simplex Virus And Human Papillomavirus Infection In Cervical Disease In Argentine Women. Int J Gynecol Pathol. 2006;25(1):42–7.
2. Pontes Vb. Estudo Dos Genótipos Do Hpv E Fatores Associados Ao Diagnóstico Do Câncer Do Colo Do Útero Em Estádio Inicial Em Mulheres Atendidas Na Unidade De Saúde

De Referência Oncológica Do Estado Do Pará [Internet]. Instituto Nacional De Câncer José Alencar Gomes Da Silva; 2016. Available From: File:///C:/Users/MONIC/Downloads/VALÉRIA-BARBOSA-PONTES.Pdf

6. Secretaria De Vigilância Em Saúde – Ministério Da Saúde. Boletim Epidemiológico: Sifilis 2017. Ministério Da Saúde [Internet]. 2017;48(36):41. Available From: [Http://Www.Aids.Gov.Br/Pt-Br/Pub/2017/Boletim-Epidemiologico-De-Sifilis-2017](http://Www.Aids.Gov.Br/Pt-Br/Pub/2017/Boletim-Epidemiologico-De-Sifilis-2017).

16. Sen L, Wen X. Seropositivity To Herpes Simplex Virus Type 2, But Not Type 1 Is Associated With Cervical Cancer: NHANES (1999–2014). *BMC Cancer*. 2017;17(1):1–9.

4. Souza G Da CS, Silva ER Da, Macêdo FL Dos S, Soares LRC, Rosal VM De S, Rocha MG De L. Papilomavírus Humano : Biologia Viral E Carcinogênese. *Femina* [Internet]. 2015;43(4):189–92. Available From: [Http://Files.Bvs.Br/Upload/S/0100-7254/2015/V43n4/A5313.Pdf](http://Files.Bvs.Br/Upload/S/0100-7254/2015/V43n4/A5313.Pdf).

14. Smith JS, Herrero R, Bosetti C, Muñoz N, Bosch FX, Eluf-Neto J, Et Al. Herpes Simplex Virus-2 As A Human Papillomavirus Cofactor In The Etiology Of Invasive Cervical Cancer. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2002;94(21):1604–13. Available From: [Http://Www.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/Pubmed/12419786%5Cnhttp://Www.Uptodate.Com/Contents/Invasive-Cervical-Cancer-Epidemiology-Risk-Factors-Clinical-Manifestations-And-Diagnosis/Abstract/43](http://Www.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/Pubmed/12419786%5Cnhttp://Www.Uptodate.Com/Contents/Invasive-Cervical-Cancer-Epidemiology-Risk-Factors-Clinical-Manifestations-And-Diagnosis/Abstract/43).

9. Vielot N, Hudgens MG, Mugo N, Chitwa M, Kimani J. HHS Public Access. 2016;42(6):305–11.

1. VOLPIN LPB. Genótipos De Hpv Em Espécimes Cervicais E Anais De Mulheres Sem Lesão Cervical E Soropositivas Para Hiv. UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO; 2016.

3. Woodman CBJ, Collins SI, Young LS. The Natural History Of Cervical HPV Infection: Unresolved Issues. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(1):11–22.

7. Wohlmeister D, Vianna DRB, Helfer VE, Gimenes F, Consolaro MEL, Barcellos RB, Et Al. Association Of Human Papillomavirus And Chlamydia Trachomatis With Intraepithelial Alterations In Cervix Samples. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2016;111(2):106–13.

15. Youyun Zhao, Xuan Cao, Yi Zheng, Jingfeng Tang, Wangxi Cai, Hanmin Wang, Yinglin Gao YW. Relationship Between Cervical Disease And Infection With Human Papillomavirus Types 16 And 18, And Herpes Simplex Virus 1 And 2 Youyun. *J Med Virol*. 2012;84:1920–1927.

DISPOSITIVOS MICROFLUÍDICOS PARA ANÁLISES NA ÁREA DA SAÚDE

Karine Watanabe de Brito Duarte¹, Soraia Vasconcelos de Freitas¹
e Wendell Karlos Tomazelli Coltro¹

¹Universidade Federal de Goiás, Instituto de Química,
Laboratório de Microfluídica e Eletroforese
E-mail para correspondência: karinew88@gmail.com

RESUMO

Dentre as inovações tecnológicas conquistadas pela comunidade científica e direcionadas para a sociedade, estão os dispositivos microfluídicos, instrumentos em escala reduzida capazes de integrar diferentes fases da análise em um único chip. A importância adquirida por esses pequenos sensores, se deve ao fato de servirem as mais diversas áreas e superarem expectativas em relação aos custos de sua produção, simplicidade de fabricação e manuseio, além da facilidade para seu descarte. Neste capítulo trataremos das principais aplicações dos microdispositivos para diagnósticos na área da saúde. As técnicas analíticas mais comuns envolvidas nestes processos, os dispositivos que já são encontrados em comercialização no mercado, bem como uma abordagem da situação atual e contexto histórico que cercam essas invenções a fim de compreender o impacto e relevância das descobertas que vem sendo realizadas nesse ramo.

Palavras-chave: Microfluídica. Dispositivos. Diagnóstico. μ TAS. μ PAD.

INTRODUÇÃO

A química é uma ciência exata que busca a compreensão da matéria em sua totalidade, como é constituída, como é organizada e como

pode ser modificada. Já dizia Lavoisier: “Na natureza nada se cria, nada se perde, tudo se transforma.” A química analítica é um domínio da química, que tem por finalidade pesquisar as substâncias, e fazer sua identificação e quantificação através de técnicas extremamente diversificadas.¹

A microfluídica é um ramo da química analítica que estuda a manipulação de fluidos em pequenos volumes e canais micrométricos, e se tornou influente e importante nas pesquisas de diagnóstico.^{2,3} Sua atuação é ampla e contempla diversas áreas do conhecimento, mas seu impacto na biomedicina se deve a possibilidade de reduzir os gastos nas técnicas de diagnóstico, tratamento e acompanhamento do indivíduo.^{4,2}

Os diagnósticos clínicos, em especial, são essenciais para a prevenção ou acompanhamento de patologias. Entretanto, sabe-se que estas podem ter seu curso alterado, levando-se em consideração o tempo de aquisição do resultado dos exames. A espera por tais resultados pode impactar diretamente na intervenção e tratamento, e assim consequentemente no efeito gerado ao indivíduo.^{5, 6}

Diante deste cenário de numerosos problemas de saúde pública, os microdispositivos se tornaram de extrema importância, e podem trazer inúmeros benefícios para a sociedade em geral. Assim, falaremos de diferentes tipos de dispositivos: os comerciais, aqueles que ainda estão em desenvolvimento e suas aplicações na área da saúde.

METODOLOGIA

Foi realizado um estudo de revisão da literatura do tipo narrativo, nas principais revistas da área. O trabalho teve como objetivo descrever a aplicação dos microdispositivos na área de diagnósticos para a saúde. O tipo de estudo escolhido permite relacionar o tema com produções já existentes, apontando o contexto histórico, algumas metodologia analíticas, tipos de amostra, principais analitos e a aplicação dos microdispositivos como ferramenta para os diagnósticos em saúde.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os sistemas microfluídicos tornaram-se notáveis desde que começaram a ser utilizados, devido a sua versatilidade e pelo auxílio no monitoramento dos setores ambiental, industrial, militar, químico

e físico. Especialmente na área da saúde, o assunto tem sido fonte de profundo estudo principalmente por auxiliar questões de diagnóstico, tratamento e prognóstico.⁷

BREVE HISTÓRICO DOS DISPOSITIVOS MICROFLUÍDICOS

O primeiro microdispositivo construído data da década de 70, na qual foi construído um pequeno dispositivo de cromatografia em fase gasosa; e a partir do mesmo, a busca pela miniaturização de aparelhos e instrumentos de detecção foi se tornando mais intensa e possível a sociedade.^{8,3}

Foi a partir desses estudos que em 1980 surgiram os primeiros testes rápidos. Testes que são definidos como metodologias capazes de serem executadas, analisadas e fornecer resultados em, no máximo 30 minutos. Os primeiros exames eram voltados principalmente para detecção de doenças infectocontagiosas, esses dispositivos impactaram o mercado, principalmente devido a praticidade quando comparados aos sistemas tradicionais de análise da época.⁹

Na década de 90, um novo rumo foi tomado através da definição dos sistemas miniaturizados para análises totais (*micro total analysis systems*, μ TAS). Os μ TAS foram propostos por Manz, Graber e Widner, e, comparando-se esses dispositivos com os sistemas existentes de cromatografia e eletroforese, foi possível observar que a difusão, a separação e o transporte das soluções era assustadoramente mais rápido; sem falar no baixo consumo de reagentes e amostras.⁸

Tais sistemas passaram a ser denominados como lab-on-a-chip (LOC), pois a partir destes, tornou-se possível a concentração das mais variadas fases de análises laboratoriais em um único microchip.³ Assim as etapas de preparo, separação e detecção de analitos ou amostras, passaram a se integrar em um sensor, reduzindo os custos, o tempo de reação e de obtenção de resultados.⁴

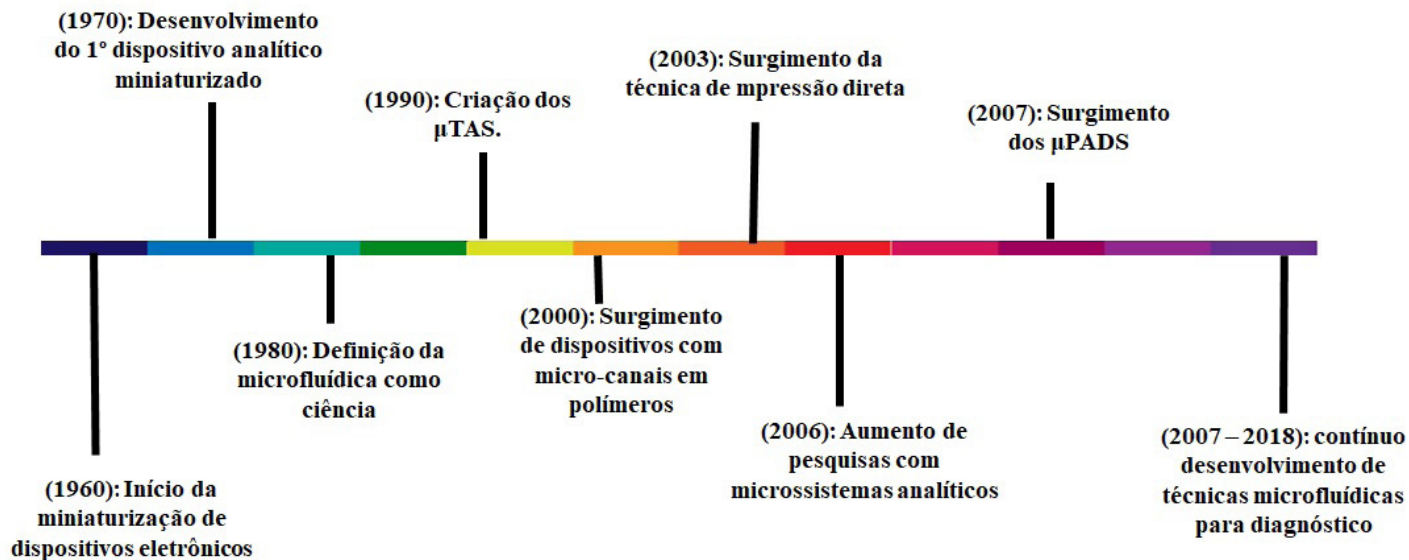


Figura 1. Cronologia dos eventos relacionados aos microdispositivos analíticos.

Fonte própria do autor.

Em 2007 surgiu um novo tipo de plataforma de diagnóstico, os dispositivos microfluídicos analíticos baseados em papel (do inglês *microfluidic paper-based analytical devices*, μ PADs), que foram desenvolvidos pelo professor Whitesides e colaboradores em Harvard, nos Estados Unidos.⁴ Essas plataformas apresentam vantagens assim como os μ TAS, além do baixo custo de produção, facilidade de descarte, e principalmente possível utilização em locais conhecidos como point-of-care (POC), onde há escassez de tecnologias mais efetivas de diagnóstico. Devido a tais características, estes tipos de dispositivos também se tornaram extremamente promissores.¹⁰

A confecção desses dispositivos tem evoluído e muitas pesquisas com materiais com vidro, poli(dimetilsiloxano) (PDMS), poliéster, quartzo, plástico e papel, já foram realizadas.¹¹ Buscando sempre a redução do custo de produção, maior eficiência, praticidade e principalmente acessibilidade.¹²

Dispositivos analíticos já disponíveis comercialmente

Hoje se conhece vários sistemas microfluídicos utilizados comercialmente, um exemplo bastante comum são os monitores para glicose (Figura 2).



Equipamento importantíssimo para o controle realizado por pacientes diabéticos, em que uma gota de sangue é colocada na tira descartável que leva a amostra para os sensores do aparelho, realizando assim a verificação dos níveis desta substância no organismo do indivíduo.^{13, 14}

Figura 2. Representação da realização de um exame de glicemia utilizando um equipamento que requer apenas uma gota de sangue.

Fonte: Própria do autor

Um teste muito utilizado pelas mulheres é o teste de β HCG (Gonadotrofina coriônica), que se popularizou como teste de gravidez, e pode ser realizado na urina (Figura 3).



Figura 3. Representação do teste de gravidez utilizando urina como amostra para realização do exame.

Fonte: Própria do autor

Neste teste, uma reação antígeno-anticorpo entre a tira e a amostra promove uma coloração rósea.¹⁵ Existem também testes rápidos para o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e outras doenças sexualmente transmissíveis como as hepati-

tes. Além disso, também já é possível encontrar testes para dengue, triagem de drogas de abuso, marcadores cardíacos, e outros que simplificaram consideravelmente procedimentos da rotina laboratorial.^{14,16,5}

A busca para atender a sociedade, tem feito as pesquisas crescerem no setor de diagnóstico clínico e utilizarem processos alternativos, e isso traz não somente a possibilidade de redução de custos de produção, mas também melhorias nos processos de obtenção de amostras, análises laboratoriais, obtenção de resultados, e assim o acesso básico a saúde.

Algumas metodologias analíticas

Diferentes tipos de amostras podem ser utilizadas nas análises microfluídicas, além do sangue, urina, saliva, que são as mais comuns, também estão sendo utilizadas amostras de suor, de lágrima e até humor

vítreo.^{17,18,5} Em variadas metodologias analíticas, como colorimetria, eletroforese e espectrometria de massas.^{19,6,20}

A técnica da colorimetria envolve a interação entre um reagente cromógeno (elemento químico simples, ou uma enzima) e o analito a ser pesquisado, que, uma vez juntos, são capazes de formar compostos que emitem cor. É um tipo de análise simples, que pode promover uma detecção qualitativa, semi- quantitativa ou quantitativa, através de algum instrumento de captura de imagem.^{21, 22} Existem vários instrumentos eletrônicos para detecção da imagem, como câmeras fotográficas, celulares, scanner de mesa, e podem auxiliar nas questões de diagnóstico em áreas afastadas, juntamente com os dispositivos em testes colorimétricos.¹¹

A eletroforese consiste numa técnica de separação de moléculas por diferença de tamanho e carga elétrica. É um procedimento laboratorial bastante comum e realiza a migração de proteínas, enzimas, DNA e outras macromoléculas de um campo elétrico a outro. A corrida destas partículas é particular em cada substância, formando um trajeto em função do tempo e da velocidade das mesmas.^{23, 19, 24}

O método da espectrometria de massas promove a caracterização de uma molécula pela medida de sua massa, apresenta aplicações variadas e pode auxiliar nas avaliações microfluídicas que necessitam de um dispositivo estar acoplado a este aparelho robusto.^{3, 20}

Numerosas técnicas analíticas podem apoiar as questões biomédicas na atualidade, favorecendo assim diagnóstico preventivo a partir de procedimentos simples, acessíveis e de baixo custo. Dessa forma, grandes ensaios experimentais obtiveram sucesso na detecção de analitos comuns na rotina laboratorial clínica; podemos citar as dosagens de glicose, ácido úrico, colesterol, nitrito, proteínas totais e tantos outros.⁶

PLATAFORMAS ANALÍTICAS DE DIAGNÓSTICO EM DESENVOLVIMENTO E SUAS APLICAÇÕES

A glicose é um tipo de carboidrato essencial, com funções biológicas e bioquímicas importantíssimas no metabolismo humano. Ela proporciona energia para as mais variadas atividades, e configura parte da estrutura celular e forma moléculas de reserva energética como o glicogênio. O excesso dessa substância gera uma doença conhecida como

diabetes, e acontece por uma incapacidade pancreática de sintetizar a insulina. Os portadores apresentam inúmeros problemas como doenças cardíacas, redução da capacidade visual, renal e de cicatrização entre outros, caso não seja tratado adequadamente.²⁵

O monitoramento da glicemia destes indivíduos é essencial para garantir qualidade de vida dos mesmos, já que os bons prognósticos dependem do controle dessa substância no sangue. Muitos estudos com microfluídica tem contribuído para facilitar o acesso à dispositivos mais baratos e simples de produzir e manipular. Cardoso e colaboradores desenvolveram em seu trabalho, um dispositivo microfluídico analítico baseado em papel (μ PAD), a partir da utilização de cola escolar, para identificação de 8 ensaios diferentes (Figura 4). Dentre os analitos pesquisados encontram-se: glicose, ácido úrico, albumina, corpos cetônicos, nitrito e pH.²⁶ Chagas e colaboradores criaram um microchip de eletroforese desenhado com lápis utilizando-se como plataforma o papel.²⁴ O dispositivo apresentou ótimos resultados, e apresentou baixíssimo custo, no valor de 10 centavos de reais.²³ Embora os pioneiros nos microdispositivos para detecção de glicose foram os pesquisadores do grupo de Whitesides.²⁷

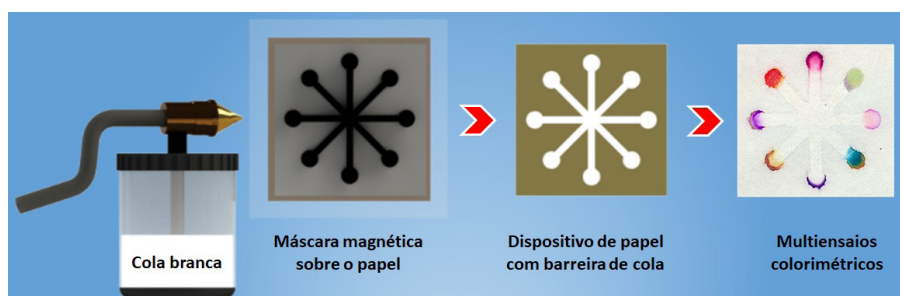


Figura 4 - Dispositivo microfluídico multiensaio fabricado com cola escolar.

Fonte: Reimpresso com permissão de Cardoso et. al., 2017. Copyright 2017 Elsevier.

Além destes trabalhos envolvendo plataformas de papel, os dispositivos de diagnóstico fabricados em impressoras 3D tem obtido destaque. Como exemplo pode-se citar o de Dias e colaboradores no qual criou-se uma “célula” de plástico em uma impressora 3D para o acoplamento de um sensor de papel na detecção de glicose em amostras de soro artificial.²⁸

Outro elemento químico importante nos diagnósticos clínicos é o ácido úrico, que é um produto naturalmente formado pelo metabolismo das proteínas; mas precisa ser eliminado do organismo pois seu excesso em circulação pode acarretar danos. Ácido úrico além dos níveis considerados normais pode se cristalizar nas articulações e promover um quadro inflamatório, gerando edema, dores e muito desconforto para o paciente. Gabriel e colaboradores produziram um dispositivo melhorado em papel com quitosana para essa detecção, e a cor formada na reação se apresentava de maneira uniforme.¹⁷

Um lipídeo de relevância notável é o colesterol, pois participa ativamente na formação de membranas celulares, hormônios esteróides, sais biliares e vitaminas. Visto pela sociedade como um vilão nas questões de saúde por sua estreita relação com as doenças cardiovasculares, precisa ser consumido na dieta, com moderação. O aumento nos índices dessa gordura, pode provocar hipertensão arterial, diabetes, obesidade, infarto agudo do miocárdio e até a morte.²⁹

Como estratégia para verificação desse analito, Souza e colaboradores desenvolveram um dispositivo em poliéster com deposição de toner, que realizava a análise colorimétrica (Figura 5) do colesterol usando um scanner de mesa.⁶

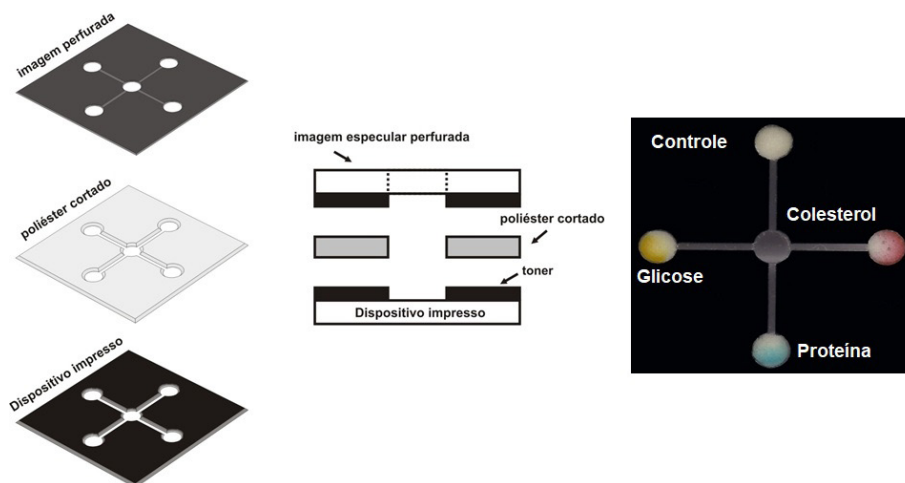


Figura 5 - Dispositivo fabricado em poliéster com deposição de toner.

Fonte: Reimpresso com permissão de Souza et. al., 2012. Copyright 2018 American Chemical Society.

Outra substância indispensável nas avaliações laboratoriais é o nitrito, composto formado através da redução do nitrato, normalmente por ação bacteriana; o que nos indica que o elemento é um ótimo agente demonstrativo de processos de infecção. A pesquisa dessa substância é importante para promover intervenção e tratamento num processo que pode ter consequências sérias.²¹

O trabalho de Cardoso e colaboradores criou um chip estampado em parafina, que realizava identificação de nitrito não só em amostras clínicas, mas também em amostras ambientais e alimentares.³⁰ Garcia e colaboradores fez um procedimento semelhante que utilizava um selo metálico para carimbar essa parafina em papel nativo e formar as barreiras do dispositivo que também avaliou nitrito e outros elementos.³¹

Apesar de diferentes tipos de plataformas já serem vendidas comercialmente, as pesquisas envolvendo esses tipos de dispositivos continuam intensas, pois há a necessidade de se desenvolver plataformas cada vez mais baratas, visando a ampliação do acesso básico a saúde. Sendo assim, diferentes dispositivos fabricados a partir de metodologias alternativas vem sendo desenvolvidos; e é possível ler um pouco sobre as técnicas de fabricação de alguns destes dispositivos no capítulo intitulado: “FABRICAÇÃO DE DISPOSITIVOS DE DIAGNÓSTICO PRODUZIDOS EM IMPRESSORAS 3D, PAPEL E POLIÉSTER-TONER” deste e-book).

Os trabalhos aqui citados são pequenos exemplos de como essas tecnologias estão avançando e inovando cada vez mais os modelos de dispositivos de diagnóstico na área da saúde, sendo capazes de avaliar e auxiliar na detecção de inúmeros analitos de grande importância biológica.

CONCLUSÕES

Através deste capítulo, foi possível conhecer um pouco da história dos dispositivos analíticos de diagnóstico, assim como as pesquisas que envolvem tais plataformas e sua importância. A microfluídica é uma ciência ampla que, a cada dia se torna mais relevante para a medicina, além das outras áreas do conhecimento.

Além disso, deve-se ressaltar que os estudos envolvendo estes dispositivos visam garantir o acesso básico a saúde, pois a realização de diagnósticos, sejam preventivos ou de acompanhamento, podem promover melhoria na qualidade de vida das pessoas, garantindo um direito fundamental que é o acesso universal e igualitário à assistência médico hospitalar. Com estes estudos, novas portas estão sendo abertas para a questão da acessibilidade, e por isso essas pequenas ferramentas, representam um avanço para as regiões mais remotas e menos favorecidas.

Por fim, pode-se afirmar que tais ferramentas analíticas podem apoiar as questões biomédicas na atualidade, favorecendo assim o diagnóstico preventivo a partir de procedimentos simples, acessíveis e de baixo custo.

REFERÊNCIAS

9. Brasil M da S. Testes rápidos. 2017;1–15. Available from: http://telelab.aids.gov.br/moodle/pluginfile.php/22198/mod_resource/content/1/Sífilis - Manual Aula 7.pdf
26. Cardoso TMG, de Souza FR, Garcia PT, Rabelo D, Henry CS, Coltro WKT. Versatile fabrication of paper-based microfluidic devices with high chemical resistance using scholar glue and magnetic masks. *Anal Chim Acta*. 2017;974.
30. Cardoso TMG, Garcia PT, Coltro WKT. Colorimetric determination of nitrite in clinical, food and environmental samples using microfluidic devices stamped in paper platforms. *Anal Methods*. 2015;7(17):7311–7.
23. Chagas CLS, de Souza FR, Cardoso TMG, Moreira RC, da Silva JAF, de Jesus DP, et al. A fully disposable paper-based electrophoresis microchip with integrated pencil-drawn electrodes for contactless conductivity detection. *Anal Methods*. 2016;8(37).
25. Chen C, Zhang Y, Zhang Z, He R, Chen Y. Fluorescent Determination of Glucose Using Silicon Nanodots. *Anal Lett* [Internet]. 2018;2719(May):1–11. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00032719.2018.1456547>
14. Chin CD, Linder V, Sia SK. Commercialization of microfluidic point-of-care diagnostic devices. *Lab Chip* [Internet]. 2012;12(12):2118. Available from: <http://xlink.rsc.org/?DOI=c2lc21204h>
4. Coltro WK, Cheng CM, Carrilho E, de Jesus DP. Recent advances in low-cost microfluidic platforms for diagnostic applications. *Electrophoresis*. 2014;35(16):2309–24.
10. Coltro WKT, De Jesus DP, Da Silva JAF, Do Lago CL, Carrilho E. Toner and paper-based fabrication techniques for microfluidic applications. *Electrophoresis*. 2010;31(15):2487–98.
3. Coltro WKT, Piccin E, Carrilho E, De Jesus DP, Fracassi Da Silva JA, Da Silva HDT, et al. Microssistemas de análises químicas. Introdução, tecnologias de fabricação, instrumentação e aplicações. *Quim Nova*. 2007;30(8):1986–2000.

6. de Souza FR, Alves GL, Coltro WKT. Capillary-Driven Toner-Based Micro fluidic Devices for Clinical Diagnostics with Colorimetric Detection. *Anal Chem* [Internet]. 2012;84:9002–7. Available from: http://www.agricultura.gov.br/arq_editor/file/Laboratorio/MANUAL_IN_5_ANALITICOS-OFFICIAIS-PARA-FERTILIZANTES-E-CORRETIVOS_COM_CAPA_FINAL_03.pdf
31. De Tarso Garcia P, Garcia Cardoso TM, Garcia CD, Carrilho E, Tomazelli Coltro WK. A handheld stamping process to fabricate microfluidic paper-based analytical devices with chemically modified surface for clinical assays. *RSC Adv.* 2014;4(71):37637–44.
28. Dias AA, Cardoso TMG, Cardoso RM, Duarte LC, Muñoz RAA, Richter EM, et al. Paper-based enzymatic reactors for batch injection analysis of glucose on 3D printed cell coupled with amperometric detection. *Sensors Actuators, B Chem.* 2016;226:196–203.
19. Duarte GRM, Coltro WKT, Borba JC, Price CW, Landers JP, Carrilho E. Disposable polyester-toner electrophoresis microchips for DNA analysis. *Analyst.* 2012;137(11):2692–8.
20. Duarte LC, De Carvalho TC, Lobo-Júnior EO, Abdelnur P V., Vaz BG, Coltro WKT. 3D printing of microfluidic devices for paper-assisted direct spray ionization mass spectrometry. *Anal Methods.* 2016;8(3):496–503.
17. Gabriel EFM, Garcia PT, Cardoso TMG, Lopes FM, Martins FT, Coltro WKT. Highly sensitive colorimetric detection of glucose and uric acid in biological fluids using chitosan-modified paper microfluidic devices. *Analyst* [Internet]. 2016;141(15):4749–56. Available from: <http://xlink.rsc.org/?DOI=C6AN00430J>
18. Garcia PT, Gabriel EFM, Pessôa GS, Santos Júnior JC, Mollo Filho PC, Guidugli RBF, et al. Paper-based microfluidic devices on the crime scene: A simple tool for rapid estimation of post-mortem interval using vitreous humour. *Anal Chim Acta.* 2017;974.
21. Ismail A, Araújo MO, Chagas CLS, Griveau S, D'Orlyé F, Varenne A, et al. Colorimetric analysis of the decomposition of S-nitrosothiols on paper-based microfluidic devices. *Analyst.* 2016;141(22):6314–20.
8. Manz A, Graber N, Widmer HM. Miniaturized total chemical analysis systems: A novel concept for chemical sensing. *Sensors Actuators B Chem.* 1990 Jan;1(1–6):244–8.
7. Marques PRB de O, Yamanaka H. Biossensores baseados no processo de inibição enzimática. *Quim Nova.* 2008;31(7):1791–9.
15. Mark D, Haeberle S, Roth G, von Stetten F, Zengerle R. From microfluidic application to nanofluidic phenomena issue. *Chem Soc Rev* [Internet]. 2010;39(3):1153–82. Available from: <http://xlink.rsc.org/?DOI=b820557b%5Cnhttp://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2010/cs/b820557b>
27. Martinez AW, Phillips ST, Butte MJ, Whitesides GM. Patterned paper as a platform for inexpensive, low-volume, portable bioassays. *Angew Chemie - Int Ed.* 2007;46(8):1318–20.
22. Martinez AW, Phillips ST, Whitesides GM. Diagnostics for the Developing World : Microfluidic Paper-Based Analytical Devices. *Anal Chem.* 2010;82(1):3–10.
16. Mohammed M-I, Desmulliez MPY. Lab-on-a-chip based immunosensor principles and technologies for the detection of cardiac biomarkers: a review. *Lab Chip* [Internet]. 2011;11(4):569–95. Available from: <http://xlink.rsc.org/?DOI=C0LC00204F>

5. Oliveira KA, Damasceno D, de Oliveira CR, da Silveira LA, de Oliveira AE, Coltro WKT. Dengue diagnosis on laser printed microzones using smartphone-based detection and multi-variate image analysis. *Anal Methods* [Internet]. 2016;8(35):6506–11. Available from: <http://xlink.rsc.org/?DOI=C6AY01262K>
12. Reyes DR, Iossifidis D, Auroux PA, Manz A. Micro total analysis systems. 1. Introduction, theory, and technology. *Anal Chem*. 2002;74(12):2623–36.
24. Rezende KCA, Moreira RC, Logrado LPL, Talhavini M, Coltro WKT. Authenticity screening of seized whiskey samples using electrophoresis microchips coupled with contactless conductivity detection. *Electrophoresis*. 2016;37(21).
11. Souza FR de, Duarte Junior GF, Garcia P de T, Coltro WKT. Avaliação de dispositivos de captura de imagens digitais para detecção colorimétrica em microzonas impressas. *Quim Nova* [Internet]. 2014;37(7):1171–6. Available from: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/0100-4042.20140189>
13. Turner APF, Newman JD, Turner APF, Jönsson U, Malmqvist M, Homola J, et al. Biosensors: sense and sensibility. *Chem Soc Rev* [Internet]. 2013;42(8):3184. Available from: <http://xlink.rsc.org/?DOI=c3cs35528d>
1. Usberco J, Salvador E. *Química - Vol. único*. 2002.
2. Whitesides GM. The origins and the future of microfluidics. *Nature*. 2006;442(7101):368–73.
29. Yun K, Lee J, Choi J, Song I, Chung Y. Smartphone-based point-of-care lipid blood test performance evaluation compared with a clinical diagnostic laboratory method. *Quant Methods*. 2018;8.

FABRICAÇÃO DE DISPOSITIVOS DE DIAGNÓSTICO PRODUZIDOS EM IMPRESSORAS 3D, PAPEL E POLIÉSTER-TONER

Soraia Vasconcelos de Freitas¹, Karine Watanabe Brito Duarte¹ e
Wendell Karlos Tomazelli Coltro¹

¹Universidade Federal de Goiás, Instituto de Química, Laboratório de Microfluídica e Eletroforese.

Email de correspondência: soraiavasfreitas@gmail.com

RESUMO

Os dispositivos miniaturizados estão cada vez mais populares na sociedade. Como citado no capítulo “Dispositivos microfluídicos para análises na área da saúde”, a quantidade de trabalhos e propostas apresentadas tanto para a comunidade científica quanto para a sociedade no geral tem aumentado consideravelmente. A partir do desenvolvimento desses dispositivos, a realização de exames rápidos e de baixo custo se torna cada vez mais possível. Neste capítulo, serão abordadas as **técnicas** de fabricação dos dispositivos de papel (μ PADs), poliéster-toner (PT) e dos dispositivos fabricados em impressoras 3D, com o intuito de inserir a comunidade no contexto dos dispositivos miniaturizados, facilitando o entendimento de fabricação e obtenção dos mesmos. A inovação tecnológica provinda do desenvolvimento de dispositivos miniaturizados possui grande potencial, principalmente devido as suas amplas aplicações nos diferentes campos de pesquisa, incluindo nas áreas de saúde. Além disso, podem ser utilizados em locais de point-of-care (POC), com o intuito de prover acesso básico a assistência e avaliação em saúde onde não há tecnologias efetivas de diagnósticos rápidos.

Palavras-chave: μ PADs. Poliéster-toner. Impressão 3D. Colorimetria. Saúde.

INTRODUÇÃO

No capítulo anterior, foi possível conhecer alguns dos tipos de dispositivos analíticos aplicados em diagnósticos, suas funções e influências na área da saúde. Neste capítulo, serão abordadas as técnicas de fabricação de dispositivos que possuem baixo custo e fácil acesso, como os dispositivos microfluídicos a base de papel (em inglês, μ PADs), os dispositivos de poliéster-toner (PT) e os dispositivos feitos em impressoras 3D.

Vários são os processos de fabricação dos dispositivos miniaturizados.¹ Os critérios de escolha do método de fabricação dos dispositivos dependem de fatores como o tipo de material a ser utilizado e finalidade do dispositivo. O mais interessante é que os dispositivos aqui descritos permitem que o método também seja escolhido de acordo com o acesso econômico do usuário, pois podem ser fabricados a partir de técnicas alternativas, diferentemente dos dispositivos convencionais já vendidos no mercado. De um modo geral, as técnicas tradicionais são capazes de proporcionar resultados mais precisos, e normalmente são mais dispendiosas. Já as técnicas alternativas, contam na sua maioria com materiais de baixo custo e que usualmente não seriam aplicados para estas funções, podendo ser ou não adaptados para produção das plataformas analíticas. Dessa forma, é possível fabricar plataformas que possuem as mesmas funções de um dispositivo tradicional, mas com o custo significativamente inferior aos vendidos no mercado.

OS PROCESSOS DE FABRICAÇÃO DOS μ PADs E DOS DISPOSITIVOS DE PT

Os μ PADs e os dispositivos de PT possuem processos de produção muito semelhantes, e seus materiais facilitam ainda mais o processo de fabricação. Os μ PADs, por serem plataformas à base de papel, possuem propriedades físicas e químicas que favorecem a escolha desse material como base de análise em diferentes pesquisas.^{2,3} A sua composição por fibras de celulose por exemplo, promove o transporte de amostras através da ação de capilaridade, fazendo com que esse material não necessite de nenhum suporte capaz de “empurrar” a amostra. Já os

dispositivos de PT utilizam papel transparência e são plataformas de zona livre, não possuindo barreiras como as fibras do papel, o que também é uma vantagem para análise de amostras com texturas e viscosidades variadas.⁴

Existem diferentes processos de fabricação de μ PADs, entretanto, apresentaremos apenas o processo de impressão direta utilizando-se a cera^{5–8}. Já os dispositivos de PT, são produzidos a partir da utilização de uma impressora a laser.^{4,9–11}

A CRIAÇÃO DO LAYOUT DOS MPADS E DISPOSITIVOS DE PT

Para a produção de ambos dispositivos, é necessária a criação de layouts. São os layouts que delimitam o molde da plataforma, podendo ter diferentes formas e desenhos, como mostrado na Figura 1. Estes podem ser feitos em programas gráficos como o Corel Draw® e PhotoShop®, dentre outros, de acordo com a preferência do investigador.



Figura 1 – Diferentes layouts de dispositivos, feitos no programa gráfico corel draw
Fonte: Elaborado pelos autores

Devido a maleabilidade do papel, os μ PADs também podem conter mais de uma camada, sendo possível a criação de dispositivos em 2D, 3D e até em subseqüentes dobraduras, podendo ser chamados de dispositivos em origami.¹² Cada layout é capaz de conferir uma propriedade diferente, tal como filtração da amostra, melhora da resposta colorimétrica, maior velocidade de análise, dentre outros. Os dispositivos de poliéster-toner também podem possuir mais de uma camada, como foi o trabalho de Souza e colaboradores, que produziram dispositivos microfluídicos integrados utilizando-se o material de poliéster-toner.¹³ Para ambos os dispositivos, falaremos apenas da produção de plataformas de apenas uma camada.

O PROCESSO DE IMPRESSÃO DOS DISPOSITIVOS EM PAPEL E POLIÉSTER-TONER

A partir do processo de criação dos layouts, é possível iniciar o processo de impressão. A impressão dos μ PADs através de uma impressora a cera é um método rápido e simples, sendo possível produzir dispositivos analíticos em grandes quantidades. A impressora a cera utiliza blocos de cera sólidos, parecidos com giz de cera; ao esquentar, a cera da impressora é derretida e depositada no papel se solidificando rapidamente. No geral, o custo de uma impressora a cera é elevado, entretanto, a partir da fabricação de dispositivos em série, a obtenção desse tipo de impressora torna esse processo vantajoso e com o custo irrisório, além de produzir baixa quantidade de resíduos, e promover uma ótima qualidade de impressão. Já os dispositivos de poliéster-toner são impressos em impressora a laser através da deposição de toner. O tóner é uma tinta em pó formada por uma mistura de carbono e polímeros. Essa mistura é transferida para o papel transparência através de cargas magnéticas e aquecimento do rolo fusor, fazendo com que as partículas se aderem na transparência e produzindo uma impressão de alta qualidade.¹⁴ Na Figura 2 é possível observar a diferença entre as impressoras a cera e a laser, e os dispositivos de papel e PT.

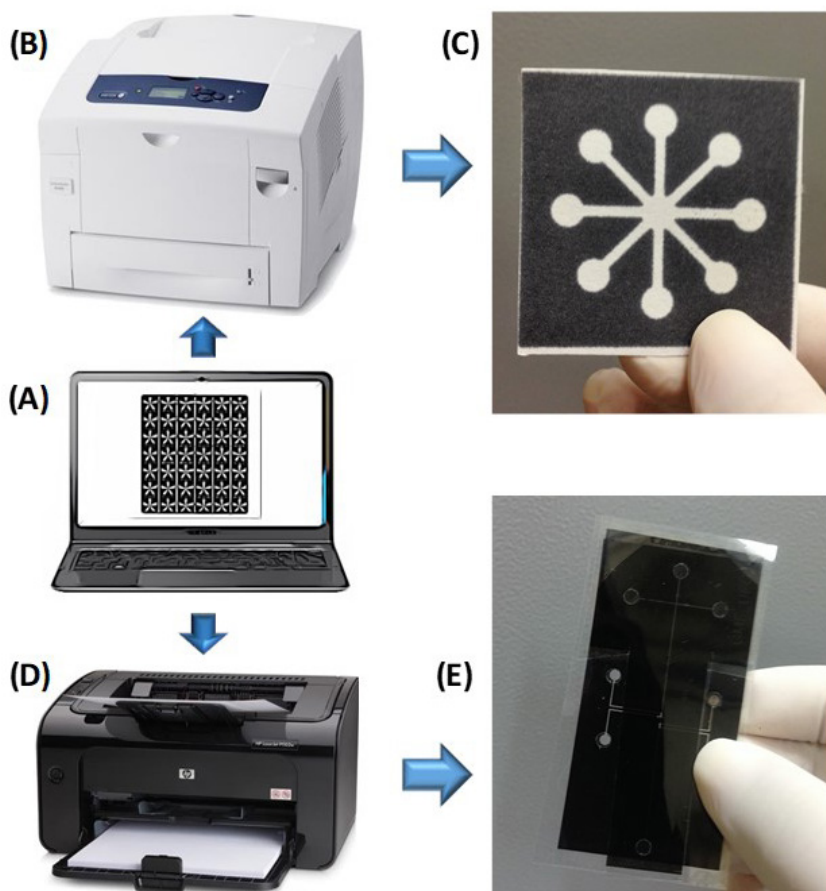


Figura 2 – Processo de impressão dos dispositivos. Em (a) desenhos dos dispositivos em programa gráfico. Em (b) impressora a cera e em (c) dispositivo microfluídico de papel. Em (d), impressora a laser e em (e) o dispositivo de pt

Fonte: Elaborado pelos autores.

O PROCESSO DE FORMAÇÃO DE BARREIRAS HIDROFÓBICAS, SELAGEM DOS DISPOSITIVOS E PREPARO DE REAGENTES E AMOSTRAS

Após o procedimento de criação e impressão, os dispositivos devem passar pelo processo de formação de barreiras hidrofóbicas. Essas barreiras são formadas no intuito de não permitir o extravasamento de amostras para fora das delimitações criadas pelo layout do dispositivo.

Os μ PADs, qualquer que seja o layout, necessitam de passar por este procedimento devido a presença das fibras de celulose, entretanto, no caso dos dispositivos de poliéster-toner planos, as barreiras hidrofóbicas são formadas com a deposição do tóner. Para que as barreiras hidrofóbicas sejam formadas nos μ PADs, é necessário que os dispositivos impressos sejam colocados em um ambiente ou objeto suficientemente quente e capaz de derreter a cera depositada na superfície do papel. A cera derretida é capaz de penetrar nas fibras de celulose, formando assim as barreiras.

Após o processo da formação das barreiras hidrofóbicas, inicia-se o processo de selagem. Este processo corresponde ao fechamento de pelo menos um dos lados do dispositivo, mais precisamente para que não haja vazamento de reagentes e amostras da plataforma de análise para o meio. Para selagem dos μ PADs podem ser utilizados materiais simples capazes de aderir a superfície do papel e vedar a passagem de amostras e reagentes. Podem ser utilizados polaseal, fita adesiva, cola, parafina, dentre outros.^{15,16} Para os dispositivos de poliéster-toner, se forem dispositivos planos de apenas uma camada, não é necessária a realização do processo de selagem, entretanto, se possuir mais de uma camada como os dispositivos microfluídicos integrados, este processo é realizado através do acoplamento de outro material poliéster com o dispositivo de poliéster-toner impresso.¹³ Com este processo, os dispositivos estão prontos para o depósito de reagentes e amostras.

No geral, os μ PADs e os dispositivos de PT são muito utilizados com a técnica de detecção colorimétrica. Este método baseia-se na adição de reagentes e/ou soluções enzimáticas capazes de, na presença de determinado analito, ligar-se entre si e formar compostos capazes de emitir colorações. Esses reagentes possuem formas de preparo específicas de acordo com as diretrizes do fabricante, e devem ser depositados nas zonas de detecção dos dispositivos (local de análise dos analitos).¹⁷ O tempo da reação depende não somente da composição dos materiais utilizados e do analito a ser estudado, mas também do tipo de amostra a ser analisada.

A partir da geração de cor e sua intensidade, é possível fazer uma análise quantitativa e qualitativa do analito a ser identificado. Diferentes trabalhos foram realizados com o intuito de aprimorar e consequentemente promover esta técnica de detecção, especialmente por possuir vantagens como praticidade, rapidez e baixo custo, quando comparada a técnicas convencionais. Após término da reação colorimétrica é possível realizar a captura de imagem.

CAPTURA DE IMAGEM DOS DISPOSITIVOS

O processo de captura de imagem pode ser realizado através de diferentes tipos de aparelhos eletrônicos, tais como câmera fotográfica, scanner e celular. Trabalhos comparando esses tipos de aparelhos já foram realizados e mostraram que vários são os fatores que influenciam na qualidade da imagem, dentre eles: distância, luz, tempo de espera para captura da imagem, tipo de lente e resolução do aparelho.¹⁸ O processo de captura de imagem é importante pois é a partir deste que é possível prosseguir para o processo de leitura e obtenção de dados. Tanto os μ PADs, como os dispositivos de PT podem ser analisados utilizando-se as ferramentas citadas acima.

O PROCESSO DE LEITURA E GERAÇÃO DE DADOS

O processo de leitura e geração de dados das análises feitas em μ PADs e dispositivos de PT, quando na utilização de detecção colorimétrica, podem ser realizados com auxílio de ferramentas digitais como programas gráficos computacionais e/ou aplicativos. Dentre os programas computacionais mais populares, pode-se citar o Corel PhotoPaint e o ImageJ. Esses programas promovem o processo de leitura das imagens obtidas através de uma ferramenta denominada “histograma”. Através desta ferramenta, obtém-se a média da intensidade de pixels de cor, sendo possível a correlação das médias com a concentração de diferentes analitos que podem estar presentes na amostra analisada. Para tal, é necessário escolher qual o canal de cor que será utilizado, RGB ou CMYK (Figura 3). Os canais de cor RGB são formados com as cores vermelho,

azul e verde, e as combinações delas. Já os canais de cor CMYK, contêm com as cores ciano, magenta, amarelo e preto, e suas combinações.

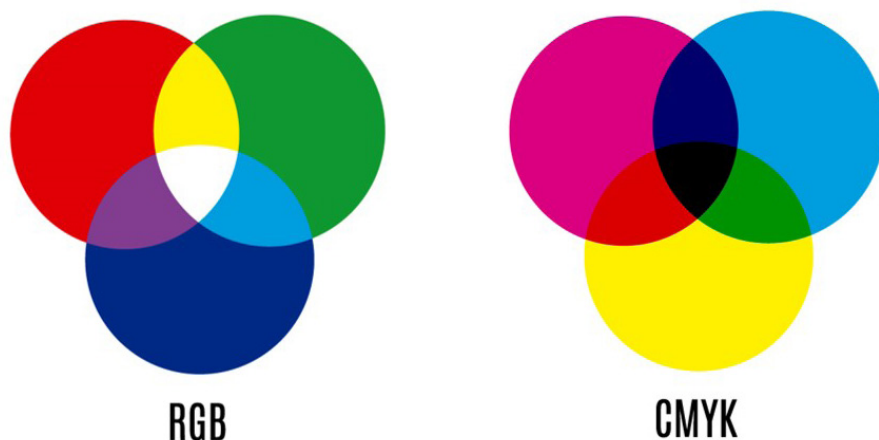


Figura 3 – Paleta de cores em histograma. Projetado por freepik.

Fonte: Freepik

A obtenção de dados numéricos através da ferramenta de histograma torna possível a plotagem dos dados em gráficos. Através de gráficos, pode-se visualizar os resultados em imagem, além disso, pode-se obter valores como limite de detecção, valor do coeficiente de correlação linear, valores dos coeficientes angular, linear, dentre outros. Os gráficos podem ser feitos em programas como Excel e Origin (Figura 4), e diferentes formas e tipos de gráficos podem ser produzidos.

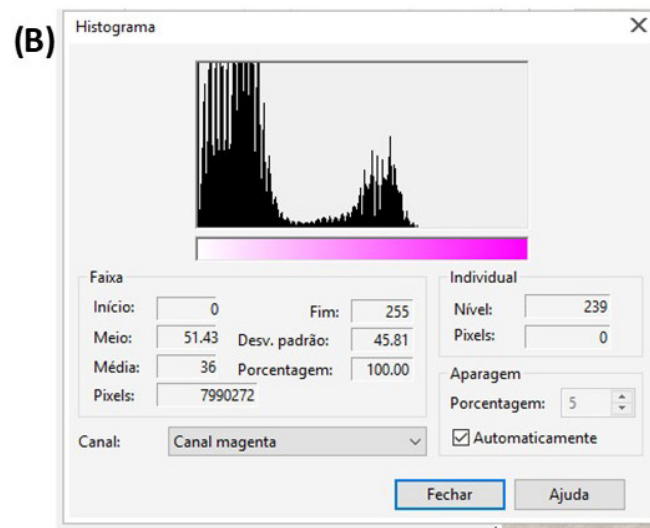
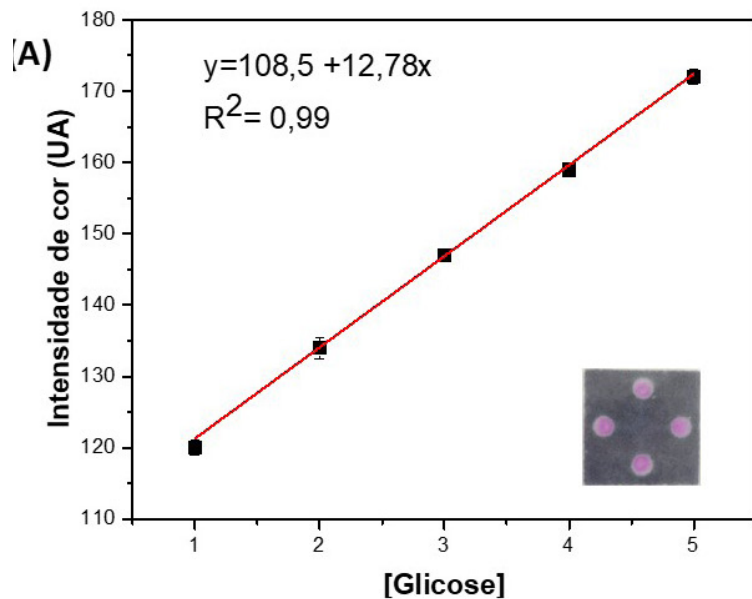


Figura 4 – Em (a), exemplo de gráfico plotado no programa gráfico origin; e em (b), ferramenta de histograma utilizado para obtenção de dados

Fonte: Elaborado pelos autores

A partir do processo de fabricação dos dispositivos de papel e PT, é possível analisar diferentes tipos de analitos utilizando-se o processo de detecção colorimétrica. Tais dispositivos têm sido desenvolvidos principalmente para poderem ser aplicados em locais conhecidos como point-of-care (POC), onde a tecnologia ainda é insuficiente para atendimentos básicos da população.

O PROCESSO DE FABRICAÇÃO DE DISPOSITIVOS EM IMPRESSORAS 3D

Os dispositivos produzidos em impressoras 3D, são construídos a partir da deposição de camada por camada de materiais poliméricos. Essa técnica é vantajosa pois as impressoras 3D permitem a criação de quaisquer tipos de dispositivos. Há vários tipos de processos de fabricação de dispositivos em impressoras 3D, divididos em métodos de adesão química, sintetização e colagem. Neste capítulo falaremos apenas do processo de impressão 3D utilizando-se uma categoria da técnica de adesão química, denominada modelagem por fusão e deposição (FDM).¹⁹

A técnica de FDM consiste no aquecimento do filamento por uma extrusora. Através deste aquecimento, uma peça denominada “cabeça de impressão” deposita o material termoplástico camada por camada sobre a base de metal, dando formato ao dispositivo desejado, como mostrado na Figura 5. Esse tipo de impressão utiliza materiais termoplásticos como os filamentos de PLA ou ABS (disponíveis no mercado em várias cores).

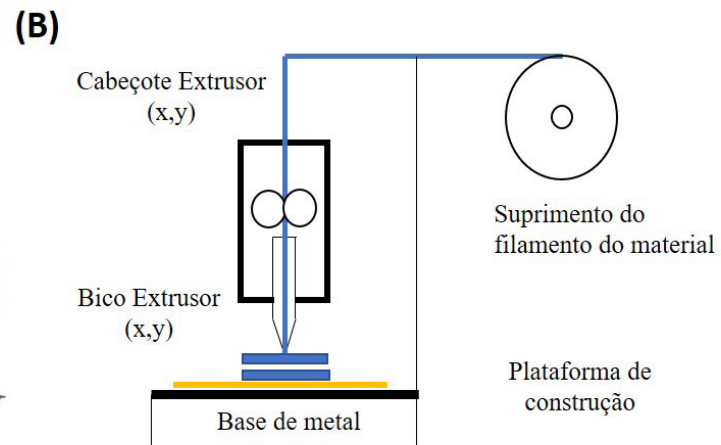
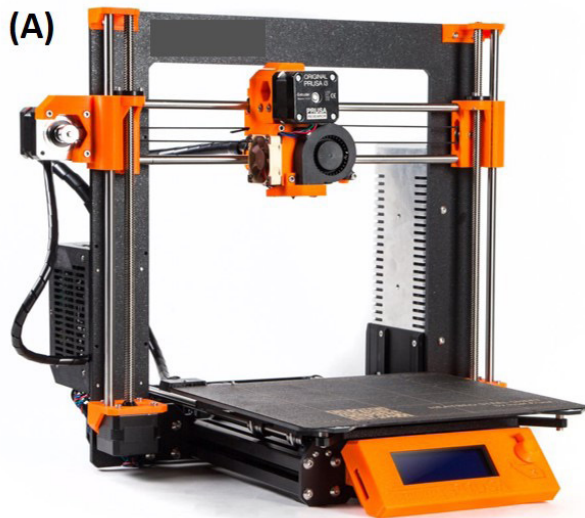


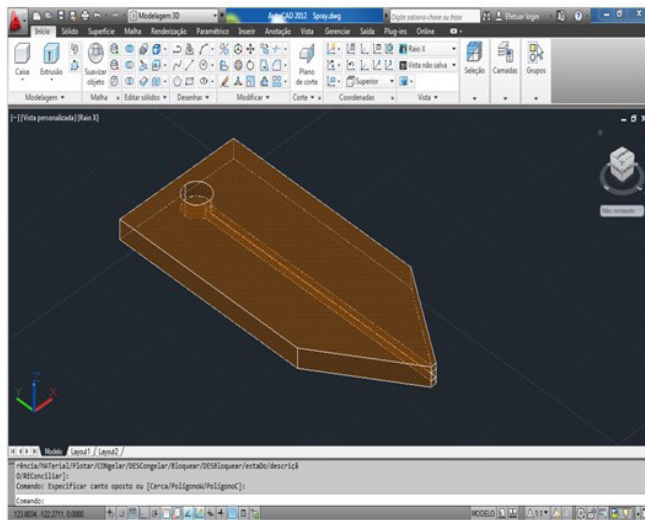
Figura 5 – Em (a), impressora 3d. E em (b), esquema de funcionamento de uma impressora 3d
Fonte: Elaborado pelos autores.

Esta técnica pode ser enquadrada em uma das técnicas de mais baixo custo dentre as impressões 3D, entretanto, sua precisão e suavidade dependem do tamanho do bocal e precisão dos movimentos da extrusora no eixo x e y, fatores que influenciam diretamente na qualidade do dispositivo.²⁰ Por isso, esse tipo de impressão é recomendada pra objetos cuja precisão e acabamento superficial não sejam cruciais para manipulação do objeto final. Por ser uma impressora que permite a criação de diversos tipos de objetos, a criação de dispositivos de diagnóstico em tais impressoras abre portas para a criatividade, permitindo até mesmo o acoplamento desses dispositivos em técnicas convencionais utilizadas para diagnóstico.

A CRIAÇÃO DO LAYOUT E IMPRESSÃO DOS DISPOSITIVOS POR IMPRESSORA 3D

O primeiro passo para o desenvolvimento de dispositivos de diagnóstico através de impressoras 3D, é a criação do molde da plataforma através da formulação de um desenho em programas gráficos de sistema CAD, como o AutoCAD®, FreeCAD, e o CATIA®, por exemplo. Após a criação do dispositivo, deve-se realizar a conversão do arquivo do objeto criado para um formato que seja compatível com o software da impressora, como exemplo, o stereolithography file (STL). A partir deste arquivo é possível realizar a impressão do objeto pela impressora 3D, pois o software faz a leitura do arquivo e em seguida, segmenta o objeto em camadas. Com essa segmentação, camadas do material termoplástico passam a ser adicionadas uma a uma, criando uma sobreposição e dando forma ao dispositivo em 3D.¹⁹ De um modo geral, a partir da sobreposição das camadas e finalização do objeto, o mesmo já pode ser utilizado. Vale lembrar que tais dispositivos podem ser acoplados tanto a outras técnicas de diagnóstico como em outros tipos de dispositivos, sendo utilizados para fins variados na área da saúde.

(A)



(B)

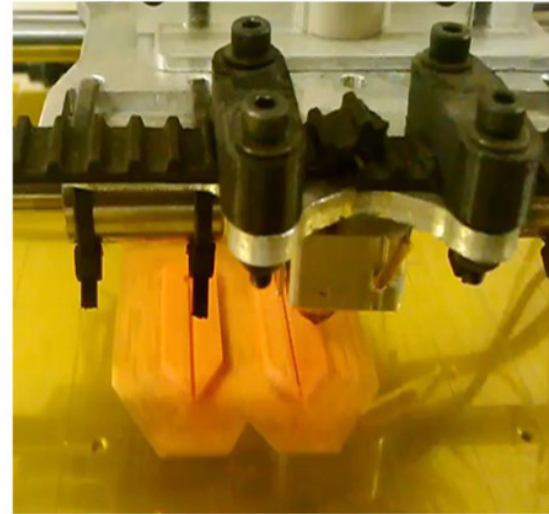


Figura 6 – Desenho do dispositivo feito em programa cad. Em (a) conversão do arquivo para o formato stl, em (b) modelo do dispositivo pronto

Fonte: Imagem adaptada de 'Impressão 3D: uma alternativa para fabricação de dispositivos analíticos miniaturizados.'(19).

CONCLUSÕES

De um modo geral, todos os dispositivos aqui citados apresentam grandes vantagens de produção como o baixo custo, pouca geração de resíduos, fácil manuseio, além de serem capazes de fornecer resultados com mais rapidez, quando comparados com as técnicas de diagnóstico convencionais. Tais características são de extrema importância, podendo tornar possível não somente o acesso básico a saúde, mas também a redução da distância paciente-médico.

Ademais, as pesquisas envolvendo tais plataformas estão em constante movimento, buscando trazer cada vez mais praticidade e qualidade de análise, a fim de promover a comercialização dos mesmos. Vale ressaltar a produção de tais dispositivos se torna ideal para utilização em locais conhecidos como point-of-care (POC), onde o acesso à tecnologia ainda é escasso. Devido as características e vantagens aqui citadas, pode-se afirmar que os μ PADs, as plataformas de PT e os dispositivos produzidos em impressoras 3D, representam um grande passo na inovação de dispositivos de diagnósticos, abrindo portas para o acesso básico a saúde em escala global.

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer as instituições de fomento: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Fundação de Amparo à Pesquisa no Estado de Goiás (FAPEG) e Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Bioanalítica (INCTBio).

REFERÊNCIAS

- (3) Byrnes, S.; Thiessen, G.; Fu, E. Progress in the Development of Paper-Based Diagnostics for Low-Resource Point-of-Care Settings. *Bioanalysis* **2013**, 5 (22), 2821–2836.
- (15) Cardoso, T. M. G.; de Souza, F. R.; Garcia, P. T.; Rabelo, D.; Henry, C. S.; Coltro, W. K. T. Versatile Fabrication of Paper-Based Microfluidic Devices with High Chemical Resistance Using Scholar Glue and Magnetic Masks. *Anal. Chim. Acta* **2017**, 974, 63–68.

- (10) Coltro, W. K. T.; da Silva, J. A. F.; Carrilho, E. Fabrication and Integration of Planar Electrodes for Contactless Conductivity Detection on Polyester-Toner Electrophoresis Microchips. *Electrophoresis* **2008**, *29* (11), 2260–2265.
- (11) Coltro, W. K. T.; de Jesus, D. P.; Da Silva, J. A. F.; Do Lago, C. L.; Carrilho, E. Toner and Paper-Based Fabrication Techniques for Microfluidic Applications. *Electrophoresis* **2010**, *31* (15), 2487–2498.
- (1) Coltro, W. K. T.; Piccin, E.; Carrilho, E.; de Jesus, D. P.; da Silva, J. A. F.; da Silva, H. D. T.; do Lago, C. L. Microssistemas de Análises Químicas. Introdução, Tecnologias de Fabricação, Instrumentação e Aplicações. *Quim. Nova* **2007**, *30* (8), 1986–2000.
- (2) Curto, V. F.; Lopez-Ruiz, N.; Capitan-Vallvey, L. F.; Palma, A. J.; Benito-Lopez, F.; Diamond, D. Fast Prototyping of Paper-Based Microfluidic Devices by Contact Stamping Using Indelible Ink. *RSC Adv.* **2013**, *3* (41), 18811–18816.
- (13) de Souza, F. R.; Alves, G. L.; Coltro, W. K. T. Capillary-Driven Toner-Based Micro Fluidic Devices for Clinical Diagnostics with Colorimetric Detection. *Anal. Chem.* **2012**, *84*, 9002–9007.
- (18) de Souza, F. R.; Duarte Junior, G. F.; Garcia, P. de T.; Coltro, W. K. T. Evaluation of Digital Image Capture Devices for Colorimetric Detection on Printed Microzones. *Quim. Nova* **2014**, *33* (8), 1714–1719.
- (16) de Tarso Garcia, P.; Garcia Cardoso, T. M.; Garcia, C. D.; Carrilho, E.; Tomazelli Coltro, W. K. A Handheld Stamping Process to Fabricate Microfluidic Paper-Based Analytical Devices with Chemically Modified Surface for Clinical Assays. *RSC Adv.* **2014**, *4* (71), 37637–37644.
- (19) Duarte, L. da C. Impressão 3D : Uma Alternativa Para Fabricação de Dispositivos Analíticos Miniaturizados, 2016.
- (4) Duarte, G. R. M.; Coltro, W. K. T.; Borba, J. C.; Price, C. W.; Landers, J. P.; Carrilho, E. Disposable Polyester-Toner Electrophoresis Microchips for DNA Analysis. *Analyst* **2012**, *137* (11), 2692–2698.
- (20) Duarte, L. C.; De Carvalho, T. C.; Lobo-Júnior, E. O.; Abdelnur, P. V.; Vaz, B. G.; Coltro, W. K. T. 3D Printing of Microfluidic Devices for Paper-Assisted Direct Spray Ionization Mass Spectrometry. *Anal. Methods* **2016**, *8* (3), 496–503.
- (8) Dungchai, W. -S. pdfjita.; Chailapakul, O.; Henry, C. S. A Low-Cost, Simple, and Rapid Fabrication Method for Paper-Based Microfluidics Using Wax Screen-Printing. *Analyst* **2011**, *136* (1), 77–82.
- (5) Gabriel, E. F. M.; Garcia, P. T.; Cardoso, T. M. G.; Lopes, F. M.; Martins, F. T.; Coltro, W. K. T. Highly Sensitive Colorimetric Detection of Glucose and Uric Acid in Biological Fluids Using Chitosan-Modified Paper Microfluidic Devices. *Analyst* **2016**, *141* (15), 4749–4756.
- (17) Jokerst, J. C.; Adkins, J. A.; Bisha, B.; Mentele, M. M.; Goodridge, L. D.; Henry, C. S. Development of a Paper-Based Analytical Device for Colorimetric Detection of Select Foodborne Pathogens. *Anal. Chem.* **2012**, *84* (6), 2900–2907.
- (7) Li, X.; Tian, J.; Garnier, G.; Shen, W. Fabrication of Paper-Based Microfluidic Sensors by Printing. *Colloids Surfaces B Biointerfaces* **2010**, *76* (2), 564–570.
- (14) Oliveira, K. A.; De Oliveira, C. R.; Da Silveira, L. A.; Tomazelli Coltro, W. K. Laser-Printing of Toner-Based 96-Microzone Plates for Immunoassays. *Analyst* **2013**, *138* (4), 1114–1121.

- (6) Peters, K. L.; Corbin, I.; Kaufman, L. M.; Zreibe, K.; Blanes, L.; McCord, B. R. Simultaneous Colorimetric Detection of Improvised Explosive Compounds Using Microfluidic Paper-Based Analytical Devices (MPADs). *Anal. Methods* **2015**, 7 (1), 63–70.
- (9) Piccin, E.; Ferraro, D.; Sartori, P.; Chiarello, E.; Pierno, M.; Mistura, G. Generation of Water-in-Oil and Oil-in-Water Microdroplets in Polyester-Toner Microfluidic Devices. *Sensors Actuators, B Chem.* **2014**, 196, 525–531.
- (21) Salmoria, G. V.; Cardenuto, M. R.; Ahrens, C. H.; Lafratta, F. Prototipagem Rápida Por Impressão 3D Com Resinas Fotocuráveis: Uma Análise Sobre as Tecnologias Disponíveis No Mercado Nacional. No. March 2015.
- (12) Tomazelli Coltro, W. K.; Cheng, C. M.; Carrilho, E.; de Jesus, D. P. Recent Advances in Low-Cost Microfluidic Platforms for Diagnostic Applications. *Electrophoresis* **2014**, 35 (16), 2309–2324.

INDICADORES DE QUALIDADE APLICADOS A SAÚDE

Gledsen Garcia de Paiva Melo¹, Renato Rocha Martins^{1,2},
Flavio Marques Lopes^{1*}

1.Universidade Federal de Goiás – UFG, Faculdade de Farmácia, Laboratório de Pesquisa em
Ensino e Serviços de Saúde – LaPESS,
Goiânia-GO, Brasil.

2.Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás – HC-UFG/EBSERH,
Goiânia-GO, Brasil.

*flaviomarques.ufg@gmail.com

RESUMO

A utilização de indicadores para avaliação do desempenho tem se mostrado uma prática efetiva na gestão de serviços de saúde. Estes parâmetros integram um rol de instrumentos destinados a avaliar e monitorar a qualidade de um serviço, visando à eficiência, efetividade, confiabilidade e completude dos processos de trabalho. O presente capítulo tem como objetivo reunir informações sobre indicadores de uma forma estruturada e precisa para profissionais e pesquisadores que estejam iniciando o processo de aprendizagem e aplicação dessas ferramentas. Para tanto, foi realizada uma revisão de literatura a fim de reunir referenciais teóricos de diversos autores e organizações, os quais discutem os temas: qualidade, avaliação de serviços de saúde e indicadores aplicados à saúde. A partir deste material a revisão realizada identificou que um indicador é uma ferramenta de mensuração, muito utilizada para a avaliação dos serviços de saúde, pois permitem a obtenção de dados fidedignos relacionados ao fenômeno que se pretende avaliar. Portanto a utilização de indicadores na esfera gerencial proporciona a identificação de problemas, subsidia ações e decisões efetivas. Enquanto na assistência,

possibilita a revisão dos protocolos adotados e os resultados obtidos, tendo como objetivo atingir os padrões de excelência. Quanto ao ensino e pesquisa, possibilita a disponibilização de um instrumento válido para a comunidade científica, articulando interesses e demandas de serviços e de pesquisadores.

Palavras-chave: Gestão da qualidade em saúde. Avaliação dos serviços de saúde. Indicadores de Qualidade em Assistência à Saúde.

INTRODUÇÃO

A qualidade é uma exigência que se estende a todos os tipos de atividades, inclusive os serviços de saúde.¹ Quanto ao conceito qualidade aplicado ao setor de saúde, suas definições são variadas. Tal fato é atribuído às visões de quem as definem e pela posição que ocupam dentro desse âmbito, sejam eles gestores, profissionais da área, usuários ou compradores do serviço.² Em senso comum percebe-se que o conceito de qualidade, de maneira geral, está associado ao alcance de um elevado padrão de assistência,² por meio da disponibilização de um serviço seguro, livre de riscos a saúde e que gere satisfação em seus usuários.^{3,1}

Segundo o Ministério da Saúde qualidade pode ser definida como o grau de atendimento e padrões estabelecidos, frente às normas e protocolos que organizam as ações práticas, assim como aos conhecimentos técnicos científicos atuais.⁴ Avebis Donabedian⁵ definiu qualidade como “um julgamento tanto sobre o componente técnico quanto sobre as relações interpessoais entre o cliente e o profissional, naquilo que estas características possuem de bom.”

A qualidade nos serviços de saúde está relacionada a várias características desejáveis na prestação do cuidado, como a efetividade, que consiste no êxito em alcançar melhoria da condição de saúde; eficiência, habilidade de obter melhor resultado ao menor custo; equidade a qual procura avaliar o grau em que os benefícios de um programa estão sendo distribuídos de maneira justa e compatível com as necessidades do usuário; aceitabilidade, adaptação dos cuidados de saúde aos desejos, expectativas e valores do paciente e sua família; otimização, equilíbrio

entre custo e benefício; e legitimidade que é a conformidade com as preferências sociais.⁵

Para Donabedian,⁶ uma definição para qualidade deveria se iniciar a partir de três princípios: a estrutura, o processo e o resultado, pois na avaliação de práticas e serviços de saúde pressupõe-se que uma estrutura adequada propicia um bom processo de assistência à saúde. Este processo, por sua vez, leva a mudanças favoráveis no nível de saúde da população. Esta pressuposição, não deve ignorar a existência de um vínculo, obrigatório, entre os três componentes (estrutura, processo e resultados).⁷

Assim a avaliação da qualidade em saúde envolve a seleção de critérios para julgar e comparar adequação, benefícios, efeitos adversos e custos de tecnologias, serviços ou programas de saúde; esses critérios constituem-se em indicadores de qualidade em saúde, a utilização destes indicadores permitem atribuir valores numéricos e consequentemente mensurar parâmetros que apontem a qualidade dos serviços de saúde.^{6,8}

São exemplos de indicadores de qualidade em saúde: o número de profissionais de saúde a atender uma população; as condições de armazenamento de medicamentos em uma farmácia; o percentual de prescrições realizadas em um serviço de saúde; a sensibilidade (probabilidade de o exame diagnosticar a doença se o indivíduo tem a doença) e a especificidade (probabilidade do exame ser negativo se o indivíduo não tem a doença) de um exame diagnóstico.⁹

Contudo nota-se que os indicadores integram um rol de importantes ferramentas, destinadas a avaliar e monitorar a qualidade de um serviço, visando o acesso à eficiência, e confiabilidade, constituindo-se em uma ferramenta valiosa para avaliação dos serviços de saúde.¹⁰

Assim, este capítulo tem por objetivo reunir informações sobre indicadores de uma forma estruturada e precisa para os profissionais e pesquisadores que estejam iniciando o processo de aprendizagem e aplicação dessas ferramentas.

METODOLOGIA

O presente capítulo constitui uma revisão de literatura sobre os indicadores de qualidade em saúde. Para o levantamento bibliográfico foram utilizadas as bases de dados LILACS, Scielo e Google Acadêmico das quais os artigos foram resgatados por meio dos seguintes descritores: *Quality in health, Evaluation of health services, Indicators of Quality in Health Care, Calculation of indicators in health*. A busca foi realizada pelo acesso on-line, utilizando os descritores em português e inglês.

Os critérios de inclusão foram: artigos disponíveis no idioma Português, Inglês e Espanhol, artigos que trouxessem o conceito de indicadores e descrevessem o processo de utilização dos indicadores. Os critérios de exclusão dos estudos foram: Editoriais, Cartas ao editor ou Artigos que não abordassem a temática relevante ao objetivo da revisão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

CONCEITO GERAL E CLASSIFICAÇÃO DOS INDICADORES

A disponibilidade de informação apoiada em dados válidos e confiáveis é condição essencial para a análise objetiva da situação sanitária, assim como para a tomada de decisões baseadas em evidências e para a programação de ações de saúde. A busca de medidas do estado de saúde da população é uma atividade central em saúde pública, iniciada com o registro sistemático de dados de mortalidade e de sobrevivência.¹¹

Com os avanços no controle das doenças infecciosas e a melhor compreensão do conceito de saúde e de seus determinantes sociais, passou-se a analisar outras dimensões do estado de saúde, medidas por dados de morbidade, incapacidade, acesso a serviços, qualidade da atenção, condições de vida e fatores ambientais. De modo que os indicadores de qualidade em saúde foram desenvolvidos para facilitar a quantificação e a avaliação destas informações.¹¹

Em termos gerais, os indicadores de qualidade em saúde podem ser definidos como “dados ou informações numéricas que quantificam as entradas, saídas e o desempenho de processos, produtos e da organização”.¹² Ainda segundo a *Joint Commission American Hospital*¹³, os indicadores são uma medida quantitativa que pode ser usada como um guia para monitorar/avaliar a qualidade assistencial e as atividades de um serviço.

Por meio desses indicadores é possível diagnosticar a situação real de um processo; verificar a evolução dos programas e ações de saúde; criar parâmetros para o monitoramento do meio ambiente, da estrutura, dos processos e dos resultados; evidenciar resultados alcançados pela gestão; acompanhar e avaliar o cumprimento de metas; possibilitar análise de tendências e a comparação com referenciais internos e externos; estimular ações de melhoria nos processos de interface entre áreas, frente às deficiências identificadas; monitorar o gerenciamento de risco e a melhoria da qualidade da assistência prestada, além de subsidiar a tomada de decisões.^{12,14} Assim, quanto aos Indicadores da Qualidade capazes de avaliar os serviços de saúde, Donabedian, os agrupa em três categorias⁶:

1) Estrutura: avaliam os atributos dos locais nos quais o serviço é prestado. Inclui espaço físico (relação área/leito), recursos materiais (instalações, equipamentos e dinheiro), recursos humanos (número e qualificação dos profissionais) e recursos da estrutura organizacional (profissionais de saúde).

2) Processo: avaliam as atividades de cuidados realizadas para com o paciente; são técnicas operacionais. Dividem-se entre o cuidado técnico propriamente dito (utilização dos conhecimentos científicos e tecnológicos da medicina) e a relação interpessoal entre paciente e profissional. Incluem as atividades do paciente buscando o cuidado, como também as atividades do médico dando o diagnóstico e realizando o tratamento. Exemplificando os indicadores de processo são medicamentos administrados corretamente, acurácia diagnóstica, medicamentos entregues no horário e prescrições avaliadas.

3) Resultado: avaliam os efeitos dos cuidados prestados anteriormente na saúde do paciente e da população e, também, o grau de satis-

fação do paciente e do prestador, como por exemplos: Taxa de óbito, tempo de internação, grau de satisfação, percentual e tempo de reinternação.

Para Donabedian⁶, esta abordagem de três dimensões para avaliação da qualidade em serviços de saúde é possível porque uma boa estrutura aumenta a probabilidade de um bom processo e a eficiência nos processos aumenta a possibilidade de obter melhorias na saúde e bem-estar dos indivíduos ou populações, ou seja, um bom resultado.

Os indicadores na área da saúde também podem ser classificados/expressos em valores relativos como índices, taxas e coeficientes, valores absolutos ou em fatos. O índice é obtido por meio da relação entre dois números ou a razão entre determinados valores, tendo como exemplo o índice de giro ou de rotatividade dos leitos e camas. Já taxa/coeficiente é o número de vezes que um fato ocorreu dividido pelo número de vezes que ele poderia ter ocorrido, multiplicado por uma base definido no tempo e no espaço, ou seja, relação percentual entre os dois valores, Por exemplo, para mortalidade geral a base é 1.000, para indicadores específicos de mortalidade é 100.000, bem como para outras situações pode ser 100, como para infecção hospitalar e letalidade.^{15,16}

Enquanto números absolutos podem expressar quantitativamente o coletivo de pessoas que, em virtude de um hábito, se encontram expostas a um risco (ex. número de fumantes). No nível programático podem orientar o dimensionamento de demandas específicas como: insumos de laboratório, de recursos terapêuticos ou profiláticos.¹⁵

Os fatos, por sua vez, demonstram a ocorrência de um resultado benéfico ou não, como por exemplo, um sangramento inesperado, uma reação alérgica, uma não conformidade ou outro resultado qualquer, adverso, ou não.¹⁶

2.2 CARACTERÍSTICAS FUNDAMENTAIS DOS INDICADORES

Segundo Bitar,¹⁶ para que um indicador esteja apto a monitorar o parâmetro a que se propõe é desejável que apresente os seguintes atributos:

- **Validade:** O indicador deve medir apenas o fenômeno que pretende medir. Se o indicador mede outro fenômeno em paralelo ele perde a sua validade porque pode fornecer uma avaliação não verdadeira do fenômeno em questão. A validade de um indicador é determinada pelas características de sensibilidade (medir as alterações desse fenômeno) e especificidade (medir somente o fenômeno analisado).
- **Confiabilidade:** O indicador deve reproduzir os mesmos resultados quando aplicado em condições similares. Isto é, deve produzir os mesmos resultados se medido por diferentes pessoas em diferentes meios e diferentes épocas, em condições similares. E deve produzir o mesmo resultado se medido pelas mesmas pessoas em diferentes épocas, em condições similares.
- **Disponibilidade:** Os dados básicos para o cálculo do indicador devem estar disponíveis ou serem fáceis de conseguir.
- **Simplicidade:** Deve ser fácil de calcular, analisar e interpretar pelos usuários da informação.
- **Relevância:** Deve responder a prioridades de saúde. E deve ser útil para a tomada de decisão de quem o coleta ou da gerência do serviço.
- **Custo-efetividade:** Os resultados obtidos pela tomada de decisões baseadas nesses indicadores devem justificar o investimento de tempo e recursos na coleta de dados para o cálculo dos mesmos.

Espera-se que os indicadores possam ser analisados e interpretados com facilidade, e que sejam compreensíveis pelos usuários da informação, especialmente gerentes, gestores e os que atuam no controle social do sistema de saúde.¹⁶ A qualidade e a comparabilidade dos indicadores de saúde dependem da aplicação sistemática de definições operacionais e de procedimentos padronizados de medição e cálculo. A seleção do conjunto básico de indicadores deve ajustar-se à disponibilidade de sistemas de informação, fontes de dados, recursos, prioridades e necessidades específicas. A manutenção deste conjunto de indicadores

deve depender de instrumentos e métodos simples, para facilitar a sua extração regular dos sistemas de informação.¹¹

ESPECIFICAÇÕES PARA ELABORAÇÃO DE INDICADORES

Os indicadores devem ser cuidadosamente especificados, de forma a proporcionar dados e resultados confiáveis e assegurar sua análise e seu uso.^{17,18} Para tanto o Ministério da Saúde recomenda o uso da “ficha técnica do indicador” na qual é um instrumento fundamental para a produção de avaliações reprodutíveis e consistentes, seja pelo uso dos indicadores ao longo do tempo, em locais distintos e por diferentes observadores.^{12,19} Desta forma a ficha técnica deve acompanhar os 10 itens descritos a seguir:^{12,16,18,20}

- Nome do indicador- escrever o nome do indicador por extenso;
- Fórmula – método de cálculo para a obtenção do indicador;
- Tipo – definir se o indicador é uma taxa, um índice ou um valor absoluto;
- Objetivo – motivo principal para a criação do indicador;
- Meta – deve ser estabelecida procurando destacar a sua parte mensurável e o prazo para atingi-la;
- Método – orientar quanto à fonte de obtenção dos dados, a amostra a ser considerada e como devem ser tratados os dados;
- Fonte de informação – verificar os documentos impressos ou eletrônicos de onde serão extraídos os dados;
- Amostra – definir a amplitude da coleta de dados, a ser avaliada;
- Frequência – definir com que frequência o indicador deve ser aplicado, (Ex. diário, semanal, mensal).
- Responsável – definir o responsável pela elaboração e atualização do indicador.

CÁLCULO DOS INDICADORES

Os indicadores são, geralmente, construídos mediante uma expressão matemática, onde o numerador representa o total de eventos pré-definidos e o denominador a população de risco selecionada.^{10,21}

Dependendo da diferenciação dos dados que constituem N e D, teremos taxa ou coeficiente, índice, número absoluto ou um fato.¹⁶

A utilização de indicadores por meio de uma fórmula matemática é de extrema importância, para gerar números relativos, permitindo comparações.¹⁸

SELEÇÃO E IMPLEMENTAÇÃO DOS INDICADORES

Uma vez construídos os indicadores, antes da implantação, é imprescindível a efetivação do processo de validação, o qual mostra em que medida os atributos ou características do indicador analisado estão evidentes. Assim, devem ser consideradas a acurácia do indicador, que é o grau em que os dados que o indicador fornece, medem o que pretende medir, ou seja, o grau em que demonstra se o resultado de certa aferição corresponde ao real estado do fenômeno sob mensuração.²²

Também deve se considerar a precisão, que está relacionada à produtividade, confiabilidade e consistência da medida, ou seja, à condição do indicador de ser capaz de possibilitar a obtenção de valores semelhantes em medidas sequenciais permitindo a análise estatística para estimar valores médios e testar hipóteses.²² Por isso, para a validação dos indicadores devem ser levados em conta os atributos, validade, confiabilidade, disponibilidade, simplicidade, relevância e custo-efetividade.¹⁶

Para que um sistema de indicadores seja efetivamente implementado é preciso: definir o que se medir; verificar os indicadores preconizados pela literatura; verificar a possibilidade de coleta de dados de forma fácil; validar o uso dos indicadores escolhidos para a realidade proposta; incluir os responsáveis pela coleta e análise; estabelecer a sistemática de análise e monitoramento dos indicadores e estabelecer mecanismo de garantia de uso dos indicadores para a tomada de decisão ou para mudança de práticas.^{10,1}

EXEMPLOS DE INDICADORES APLICADOS À SAÚDE IDENTIFICADOS NA LITERATURA

Conforme relatado pela Organização Pan-Americana de Saúde¹¹, durante a realização das avaliações dos programas de saúde devem ser consideradas três classes de indicadores, como descrito por Donabedian⁶ e agrupados no quadro 1, no intuito de exemplificar os tipos de indicadores aplicados a saúde.

De acordo com Gama ZAS et al.²³ os indicadores, (estrutura organizacional para a segurança do paciente; educação permanente para o trabalho em equipe; política institucional de atenção às preferências do paciente em estado terminal e protocolo de isquemia controlada em intervenções cirúrgicas), possuem maior utilidade para a tomada de decisão, uma vez que apontam, de forma direta, o que pode ser melhorado (intervenção gestora na estrutura para interferir na sequência causal de eventos adversos); são mais simples para monitorar a evolução do nível de segurança e comparação entre instituições e são mais sensíveis e específicos para detectar problemas de segurança quando o evento é relativamente pouco frequente.

Já os demais indicadores de estrutura (Custos da atenção, adequação, comodidade, organização e pontualidade, horas de treinamento dos profissionais de enfermagem e conformidade dos registros de enfermagem no prontuário), permitem detectar a eficiência e a eficácia das ações gerenciais e a partir de avaliação desses indicadores aprimorar os processos de trabalho.^{24,25}

Quanto aos indicadores de processo (número de consultas médicas por habitantes e número de procedimentos diagnósticos por consulta médica), observou-se que os mesmos são utilizados para analisar variações geográficas e temporais na distribuição das consultas médicas e procedimentos diagnósticos, identificando situações de desigualdade e tendências que demandem ações e estudos específicos. Tais indicadores contribuem para avaliar a adequação do volume da produção de consultas médicas e procedimentos diagnósticos em relação às necessidades da população, além de subsidiarem processos de planejamento, gestão

e avaliação de políticas públicas voltadas para a assistência médica.¹¹ Enquanto os indicadores, taxa de erros na prescrição de medicamentos e taxa de erros na dispensação de medicamentos possuem o objetivo de monitorar a ocorrência de erros na atividade de prescrição e dispensação de medicamentos.¹²

É de extrema importância se medir o indicador de resultado taxa de infecção hospitalar, uma vez que as implicações advindas das infecções hospitalares podem recair sobre os profissionais de saúde e a instituição e traz repercussões penais, civis e éticas, já que podem estar relacionadas a atos falhos cometidos pelos profissionais gerando consequências danosas aos seus clientes e aos profissionais envolvidos.²⁶ Enquanto o indicador taxa bruta de mortalidade é utilizado para analisar variações geográficas e temporais da mortalidade e contribuir para estimar o componente migratório da variação demográfica, correlacionando-se o crescimento vegetativo com o crescimento total da população.¹¹

E por ultimo o indicador taxa de satisfação do usuário, tem constituído valioso instrumento que possibilita uma reflexão das gerências sobre o processo de produção e organização de saúde, uma vez que a satisfação do usuário significa compreender e agir segundo as suas necessidades quanto aos serviços e produtos da equipe, devendo considerar sua subjetividade e sua percepção sobre o processo de trabalho.²⁸

Indicadores de Estrutura	Autores
Estrutura organizacional para a segurança do paciente; Educação permanente para o trabalho em equipe; Política institucional de atenção às preferências do paciente em estado terminal; Protocolo de isquemia controlada em intervenções cirúrgicas.	GAMA, Z.A.S. et al. ²³
Custos da atenção; Adequação, comodidade, organização e pontualidade.	NORENA, D.L.G. et al. ²⁵
Horas de treinamento dos profissionais da enfermagem.	CARRILLO, M. C. et al. ²⁶
Conformidade dos registros de enfermagem no prontuário.	SIMÕES, S. C. et al. ²⁷

Indicadores de Processo	Autores
Número de consultas médicas por habitantes Número de procedimentos diagnósticos por consulta médica	OPAS ¹¹
Taxa de erros na prescrição Taxa de erros na dispensação de medicamentos	ISMP ¹²
Indicadores de Resultado	Autores
Taxa de infecção hospitalar	SIMÕES, S. C. et al. ²⁷
Taxa bruta de mortalidade	OPAS ¹¹
Taxa de satisfação do usuário	PAIVA, S. M. A ²⁸

Quadro 1. Indicadores de estrutura, processo e resultado aplicados à saúde.

Fonte: Elaborado pelo autor

Com o intuito de transmitir de forma resumida e ordenada as informações sobre os indicadores, foi desenvolvido um mapa mental, apresentado na Figura 1, favorecendo assim de forma sistematizada as conexões e inter-relações entre ideias e conceitos (Para que servem, tipos, atributos, ficha técnica e cálculo) dos indicadores de qualidade em saúde.

coggle

made for free at coggle.it

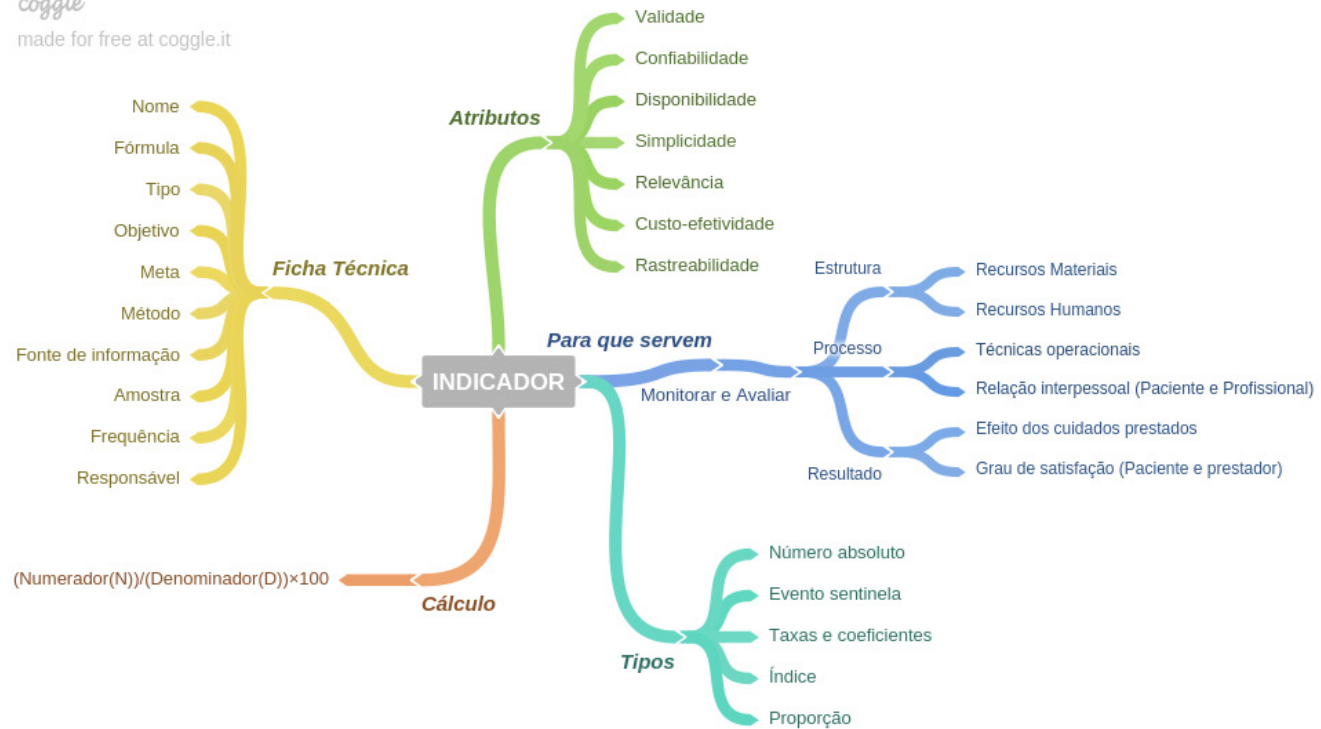


Figura 1 - Mapa mental dos indicadores de qualidade em saúde

Fonte: Elaborado pelo autor

CONCLUSÃO

A presente revisão da literatura possibilitou reunir e apresentar os conceitos mais utilizados para definir indicadores, concluindo-se que um indicador é uma ferramenta de mensuração muito utilizada para a avaliação dos serviços de saúde, pois permite a obtenção de dados fidedignos relacionados ao fenômeno que se pretende avaliar. Na esfera gerencial, a utilização desses indicadores proporciona a identificação de problemas, subsidia ações e decisões efetivas. Enquanto na assistência, possibilita a revisão dos protocolos adotados e os resultados obtidos, tendo como objetivo atingir os padrões de excelência. Quanto ao ensino e pesquisa, possibilita a disponibilização de um instrumento válido para a comunidade científica, articulando interesses e demandas de serviços e de pesquisadores. Assim, reflete-se a importância do emprego desses indicadores no processo de avaliação da qualidade dos serviços de saúde, como ferramentas que possam apoiar e identificar oportunidades de melhorias.

REFERÊNCIAS

16. BITTAR, O.J.N. Indicadores de qualidade e quantidade em saúde. **RAS**. 2001;3(12):21-28.
4. BRASIL. Ministério da saúde. **Avaliação para melhoria da qualidade de estratégia de saúde da família**. Documento técnico. Brasília DF; 2006.
26. CARRILLO, M. M. Atributos de la calidad para la generación de indicadores que midan la calidad de la atención del profesional de enfermería en el programa de crecimiento e desarrollo. **Av Enferm**. 2006;24(2): 24-7.
18. CIPRIANO, S. C. **Desenvolvimento de um modelo de construção e aplicação de um conjunto de indicadores de desempenho na farmácia hospitalar com foco na comparabilidade [tese]**. São Paulo: Universidade de São Paulo-USP; 2009.
7. D'INNOCENZO, M. O movimento pela qualidade nos serviços de saúde e enfermagem. **Rev Bras Enferm** 2006; 59(1): 84-8.
6. DONABEDIAN, A. Basic approaches to assessment: structure, process and outcome. In: Donabedian A. *Explorations in Quality Assessment and Monitoring*. Michigan (USA): **Health Administration Press**; 1980;1(2):77-125.
5. DONABEDIAN, A. The Seven Pillars of Quality. **Arch Pathol Lab Med**. 1990;114:1115-1119.

23. GAMA, Z. A. S et al. Desenvolvimento e validação de indicadores de boas práticas de segurança do paciente: Projeto ISEP-Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro. 2016;32(9):1-17.
19. GASTAL, F. L. **Introdução a indicadores de desempenho**: treinamento por EaD. Brasília: Organização Nacional de Acreditação; 2006.
20. GOUVÊA, C. S. D.; TRAVASSOS, C. Desenvolvimento de indicadores de segurança do paciente para hospitais de pacientes agudos: controle de infecção e uso de medicamentos. **Cadernos de Saúde Pública**. 2010;26(6):1061-1078.
22. HULLEY, S. B. et al. **Delineando a pesquisa clínica**. 4. ed. Porto Alegre: ArtMed; 2015.
12. Instituto Brasileiro para Práticas Seguras no uso de Medicamentos (ISMP). Programa Nacional de Segurança do Paciente: Indicadores para avaliação da prescrição, do uso e da administração de medicamentos- Parte I. **ISMP**, 2016;5(1):1-4.
13. JOINT COMMISSION ON ACCREDITATION OF HEALTHCARE ORGANIZATION. Characteristics of clinical indicators. **QRB Qual Rev Bul**. 1989;15(11):330-9.
21. KURCGANT, P.; RIZATTO, M. D.; MELLEIRO, M. M. A construção de indicadores de qualidade para a avaliação de recursos humanos nos serviços de enfermagem: pressupostos teóricos. **Acta Paul Enferm**. 2006;19(1):88-91.
9. MAINZ, J. Defining and classifying clinical indicators for quality improvement. **Int J Qual Health Care**. 2003; 15(6):523-30.
25. NORENA, D. L. G. La evaluación del cuidado de enfermería: un compromiso disciplinar. **Invest Educ Enferm**. 2009; 27(1): 24-33.
15. OLIVEIRA, V. K. Indicadores de Saúde. **Rev de Saúde e Med**. 2014. 21(3): 1-37. Disponível em: <https://pt.slideshare.net/featured/category/health-medicine>. acesso em 30 de junho de 2018.
11. ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). Ministério da saúde. **Indicadores básicos para a saúde no Brasil**: conceitos e aplicações / Rede Interagencial de Informação para a Saúde - Ripsa. 2. ed. – Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2008.
28. PAIVA, S. M. A. **Qualidade da Assistência hospitalar: avaliação da satisfação dos usuários durante seu período de internação**. Tese (doutorado). Ribeirão Preto: Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; 2006.
3. PERTENCE, P. P.; MELLEIRO, M. M. Implantação de ferramenta de gestão de qualidade em Hospital Universitário. **Rev Esc Enferm USP**, 2010; 44(4):1024-31.
8. REIS, J. F. B. et al. Avaliação da qualidade dos serviços de saúde: notas bibliográficas. **Cad. de Saúde Pública**. 1990; 6(1): 50-61.
2. SILVA, F. J. C. P. **Avaliação da qualidade nos serviços de saúde: a visão do cliente**. Tese (Doutorado)-Universidade de São Paulo-USP, São Paulo, 2014.
27. SIMÕES E SILVA, C.; GABRIEL, C. S.; BERNARDES, A.; ÉVORA, Y. D. M. Opinião do enfermeiro sobre indicadores que avaliam a qualidade na assistência de enfermagem. **Rev Gaúcha Enferm**. Porto Alegre (RS) 2009;30(2):263-71.
14. SOÁREZ, P. C.; PADOVAN, J. G.; CICONELLI, R. M. Indicadores de saúde no Brasil: um processo em construção. **RAS**. 2005; 7(27).

1. SOLLER, S. A. L.; FILHO, G. I. R. Uso de indicadores da qualidade para avaliação de prestadores de serviços públicos de odontologia: um estudo de caso. **RAP**. 2011;45(3):591-610.
24. SOUZA, E. S.; AKAIME, J. Aplicação de indicadores para análise de desempenho do centro cirúrgico. **RAS**. 2008; 10(41): 147-50.
17. TAKASHIMA, N. T.; FLORES, M. C. X. Indicadores de qualidade e do desempenho: Como estabelecer metas e medir resultados. Rio de Janeiro: **Qualitymark**; 1997.
10. TRONCHIN, D.M.R.; MELLEIRO, M. M.; KURCGANT, P.; GARCIA, A. N.; GARZIN, A. C. A. Subsídios teóricos para a construção e implantação de indicadores de qualidade em saúde. **Rev Gaúcha Enferm**. 2009;30(3):542-6.

PARTE 3

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS NA SAÚDE

ASPECTOS DA REVISÃO SISTEMÁTICA: UM CONTRIBUTO EM ESTUDOS DE EFICÁCIA NA AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

Stéfani Sousa Borges¹ e Alexander Itria^{2*}

¹ Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Goiás

² Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, Departamento de Saúde Coletiva,
Universidade Federal de Goiás

*E-mail para correspondência: alexitria@gmail.com

RESUMO

A revisão sistemática (RS) da literatura é uma estratégia de investigação que integra o maior número possível de evidências científicas sobre um determinado tema a fim de minimizar vieses e erros aleatórios. Considerando que esta é a estratégia mais apropriada para a incorporação de tecnologias ao sistema de saúde, os objetivos principais desse capítulo são conceituar e descrever os aspectos gerais, o delineamento, tipos e método estatístico da revisão sistemática, bem como investigar suas contribuições para o procedimento sistemático que avalia a eficácia de novas tecnologias na Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS). Uma revisão bibliográfica narrativa foi conduzida por diretrizes metodológicas, nas seguintes bases de dados: Embase, Lilacs, MedLine e Scielo e pela literatura cinzenta para descrever o “estado da arte” da RS e da ATS. Essa obra aborda de forma prática as principais etapas para a condução de uma revisão sistemática e sua importância para os estudos de eficácia clínica.

Palavras-chave: Revisão Sistemática. Metanálise. Avaliação de tecnologias em saúde. Eficácia clínica.

INTRODUÇÃO

Pode-se distinguir dois tipos de revisão da literatura com características e objetivos diferentes: a revisão narrativa e a Revisão Sistemática (RS).

A revisão narrativa tem como objetivo principal descrever a história ou discutir o desenvolvimento de um determinado assunto, sob o ponto de vista teórico e conceitual, permitindo ao leitor, através de um enfoque multidisciplinar, adquirir e/ou atualizar o conhecimento sobre determinada temática em um curto período de tempo.¹

A RS é uma estratégia de investigação que integra, mediante a aplicação de métodos explícitos e sistematizados de busca, o maior número possível de evidências científicas sobre um determinado tema, a fim de minimizar os vieses e os erros aleatórios (Figura 1), comuns a outros tipos de revisão da literatura.²

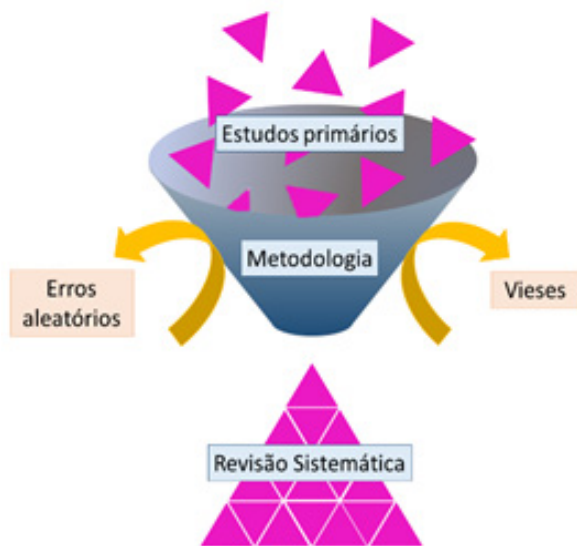


Figura 1 - Conceito de revisão sistemática

Fonte: Adaptado pelos autores.³

Assim, a RS é um tipo de estudo secundário, pois avalia criticamente a metodologia de estudos primários, como exemplo, os ensaios clínicos randomizados (ECR), estudos de acurácia, estudos coortes ou

qualquer outro tipo de ensaio, incluindo revisões sistemáticas – é a chamada Revisão de Revisões Sistemáticas (RRS) ou popularmente revisão “guarda-chuvas” ou metarrevisão.⁴ Tradicionalmente um estudo retrospectivo, a RS também pode se apresentar como estudo prospectivo.⁵

Os resultados de uma RS podem ser apresentados de forma narrativa ou incluir uma metanálise (método estatístico). A condução de uma RS com metanálise é vital para o estabelecimento de evidências em processos de decisão na Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), cujo objetivo principal é avaliar a formulação de políticas relacionadas a tecnologias em saúde, aprimorando a adoção de novas tecnologias de baixo custo e prevenindo a incorporação de tecnologias que são de valor duvidoso para o Sistema Único de Saúde (SUS).⁴⁻⁶

É notável que pesquisadores, não apenas da área da saúde, mas de todas as áreas que contribuam diretamente para pesquisas em ATS, conheçam o delineamento de uma RS, visto que este modelo de revisão é considerado o mais alto nível de evidência científica e a estratégia mais apropriada para a incorporação de tecnologias ao sistema de saúde.⁷ Portanto, os objetivos principais desse capítulo são conceituar e delinear a revisão sistemática e investigar suas contribuições para o procedimento sistemático que avalia a eficácia de novas tecnologias na Avaliação de Tecnologias em Saúde.

METODOLOGIA

Esse capítulo trata-se de uma revisão narrativa da literatura, na qual a busca eletrônica foi conduzida em diretrizes metodológicas publicadas pela Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats) e nas seguintes bases de dados: Lilacs, MedLine e Scielo. Utilizou-se as palavras chaves “revisão sistemática” (*systematic review*) AND “avaliação de tecnologias em saúde” (*health technology assessment*) AND “eficácia clínica” (*clinical efficacy*) como descritores de busca. A temporalidade da busca não foi limitada devido ao caráter didático e atual da temática.

Fizeram-se necessárias, ainda, outras buscas por termos e imagens citados na narrativa, como: evidência científica, prática baseada em evidências e metanálise, para maiores esclarecimentos. Admite-se possíveis interferências de subjetividade nesse procedimento.

RESULTADOS

EVIDÊNCIA CIENTÍFICA E A PRÁTICA BASEADA EM EVIDÊNCIAS

Uma *evidência científica* é o conjunto de elementos utilizados para apoiar ou refutar uma teoria científica e implica no uso e aplicação de pesquisa como base para a tomada de decisões sobre a assistência à saúde. Somada à demanda por qualidade no cuidado ao paciente, a necessidade do uso racional de recursos públicos e privados foi uma grande contribuição para a implementação de uma Prática Baseada em Evidências (PBE). A PBE é definida como uma prática do uso consciente, explícito e criterioso da melhor evidência de pesquisa na tomada de decisões clínicas – mas nunca substituir o raciocínio e a experiência do profissional de decidir qual intervenção é efetiva ou não para um paciente específico.^{2,8}

É possível identificar diferentes tipos de evidência científica, que possuem diferentes escalas de importância. O nível mais alto da hierarquia de evidências (Figura 2) é ocupado pela RS com ou sem metanálise, seguida de estudos primários do tipo ensaio clínico randomizado (ECR). Portanto, RSs de ECRs tendem a apresentar evidências mais fortes para perguntas sobre a eficácia de uma intervenção. Essa hierarquia norteia critérios de classificação para diferentes tipos de estudo (prognóstico, diagnóstico, terapêutico, estudos de prevalência e de análise econômica).² A RS é também considerada um recurso importante para guiar a prática profissional e identificar a necessidade de futuras pesquisas.⁹



Figura 2 - Hierarquia de evidências

Fonte: Adaptado pelos autores.²

AValiação DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

A Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) é um processo multidisciplinar que integra informações de questões clínicas, sociais, econômicas e organizacionais relacionadas ao uso da tecnologia em saúde.⁹ É uma ferramenta importante para a tomada de decisões baseada em evidências e constitui um subsídio técnico na difusão e incorporação de tecnologias em saúde – medicamentos, equipamentos e procedimentos técnicos, sistemas organizadores, educacionais, de informação e de suporte e os programas e protocolos assistenciais, que auxiliam na atenção e nos cuidados com a saúde prestados à população.^{10,11}

Em outras palavras, a ATS tem como objetivo principal, avaliar a formulação de políticas relacionadas a tecnologias em saúde, aprimorando a adoção de novas tecnologias e desestimulando o investimento em tecnologias ineficazes ou obsoletas além de prevenir a incorporação de tecnologias que são de valor duvidoso para o Sistema Único de Saúde (SUS).^{5,6,12}

As evidências científicas avaliadas pela ATS são provenientes de várias fontes, como: (i) estudos clínicos: que estudam uma intervenção a fim de avaliar sua eficácia, efetividade e segurança; (ii) revisões sistemáticas de estudos clínicos: análise conjunta de diversos estudos que avaliam o mesmo efeito, permitindo análises em maior número e de maior confiança; e (iii) avaliações econômicas: estudos comparativos que analisam os valores dos recursos aplicados e dos resultados em saúde obtidos, ajudando nas decisões sobre o uso dos recursos.¹³

REVISÃO SISTEMÁTICA EM ESTUDOS DE EFICÁCIA NA ATS

O uso da RS como método de avaliação em ATS torna o processo mais transparente e minimiza a ocorrência de vieses e distorções. Além disso, a RS de ECR é o modelo mais robusto, com o mais alto nível de evidência científica e a estratégia mais apropriada para avaliação da eficácia de novas intervenções em saúde, pois permite comparações de diferentes estudos. A eficácia de uma tecnologia em saúde diz respeito aos possíveis benefícios produzidos por sua aplicação, em uma população definida, sob condições ideais e serve como parâmetro à efetividade para consideração do quanto os resultados observados se distanciam dos resultados idealmente esperados.^{11,14-16}

Considerando que o processo de tomada de decisão para incorporação de tecnologias está sujeito a pressões diversas, como das indústrias de insumos de saúde com interesses na comercialização e grupos de pacientes interessados na pronta disponibilização de novos tratamentos, é possível que muitos não contenham uma análise sistematizada e de rigor metodológico e incluam estudos enviesados ou inadequados por não conter evidências científicas suficientes que comprovam a segurança, eficácia e efetividade da tecnologia em avaliação.^{11,14}

Nesse sentido, em março de 2006, na Oficina de Prioridades de Pesquisa em Saúde, foi estabelecido que diretrizes metodológicas são fundamentais para padronizar e harmonizar a qualidade dos estudos na ATS. Como resultado, em dezembro de 2011, foi instituída através da Portaria nº 2.915, a Rebrats, uma organização que congrega grupos

governamentais, acadêmicos e serviços de saúde voltados para a estruturação de critérios de priorização e diretrizes metodológicas para os estudos utilizados nos processos de incorporação de tecnologias.¹⁷

DELINEAMENTO DA REVISÃO SISTEMÁTICA

O propósito de uma revisão sistemática é responder a uma questão clínica ou identificar áreas de importância clínica elevada que são subnotificadas na literatura.¹⁸ Assim, a questão da pesquisa deve ser bem estruturada e as estratégias de pesquisa bem protocoladas.¹⁹ No Quadro 1 são descritas as fases para elaboração da revisão sistemática – ver também Mapa Conceitual (Figura 3).

1ª	Na formulação da pergunta da pesquisa faz-se uso de uma “fórmula”, o acrônimo PICO, onde cada letra corresponde a um critério a ser considerado. Ela deve ser bem estruturada e objetiva.	P I C O	→ população ou problema : paciente, um grupo ou problema de saúde específico. → intervenção : terapêutica, preventiva, diagnóstica, prognóstica, econômica, etc. → controle ou comparação : para cada intervenção, um controle ou comparador. → outcomes / desfecho : resultados esperados.
2ª	A estratégia de busca dos estudos deve ser bem definida: descritores/palavras-chave; idiomas pesquisados; período de publicação; definição das bases de dados (Medline, Embase, entre outras) e/ou revistas, anais de congressos, teses e dissertações; definir os critérios de inclusão e exclusão dos estudos. Pelo menos dois pesquisadores são necessários a partir dessa etapa da revisão sistemática.		
3ª	A localização e seleção dos estudos é realizada por pelo menos dois pesquisadores, de forma independente e cega, obedecendo aos critérios de inclusão e exclusão protocolados anteriormente. Identifica-se os estudos válidos para inclusão na revisão, aqueles que não preenchem os critérios de validade são considerados possíveis fontes de erros e vieses e devem ser excluídos da pesquisa. Cada estudo excluído deve ser citado juntamente com a justificativa de sua exclusão.		
4ª	A análise da qualidade dos estudos consiste na preparação de um resumo crítico, sintetizado, das informações disponibilizadas pelos artigos que foram incluídos na revisão. Variáveis como: metodologia, grupos de intervenção e desfechos clínicos de cada estudo que permitirão determinar a possibilidade de comparar ou não os estudos selecionados.		
5ª	Na coleta e representação dos dados faz-se a coleta dos dados; as informações qualitativas podem ser compiladas em forma de tabelas, quadros, fluxogramas e figuras, para facilitar o entendimento do leitor; os dados quantitativos podem ser utilizados para calcular a metanálise, se aplicável e/ou apresentados na forma de tabelas e gráficos.		
6ª	Na interpretação e síntese dos resultados é determinada a força das evidências encontradas, a aplicabilidade dos resultados e tudo mais que seja relevante para a determinar claramente quais os limites entre riscos e benefícios do projeto em questão.		
7ª	Uma vez publicada, a revisão sistemática passa por um processo de aperfeiçoamento e atualização , no qual receberá críticas e sugestões que devem ser incorporadas às edições subsequentes. Uma revisão sistemática é, portanto, uma publicação dinâmica, que pode ser atualizada cada vez que surgirem novos estudos sobre o tema.		

Quadro 1 - Passo a passo da revisão sistemática

Fonte: Elaborado pelos autores.^{2,20}

3.3.2 TIPOS DE REVISÃO SISTEMÁTICA

A RS difere da revisão tradicional, também conhecida como revisão narrativa da literatura, em relação à questão da pesquisa, fonte de dados, critérios de seleção, tipo de avaliação e síntese dos dados e quanto às inferências (Figura 3).¹

Além disso, a RS pode ser classificada quanto à abordagem em qualitativa e/ou quantitativa (Figura 3). Na RS qualitativa, observa-se uma diversidade de metodologias para síntese das evidências, como a metassíntese, meta-agregação, metaestudo, meta-etnografia, síntese narrativa e a síntese temática. Apesar de possuírem suas particularidades, estas metodologias se complementam. Umas priorizam a construção ou esclarecimento de teorias, outras investem na descrição de um determinado fenômeno. Na RS quantitativa a síntese das evidências científicas pode ser feita por metanálise – método estatístico aplicado à RS que integra os resultados de dois ou mais estudos primários. Quando não é possível aplicar a metanálise a síntese de evidências é um resumo textual das características e informações relevantes. Este método tem menor relevância se comparado ao com metanálise e é chamado RS descritiva. Há ainda uma abordagem tanto qualitativa como quantitativa, chamada revisão integrativa, que permite incorporar diferentes perspectivas de um mesmo fenômeno e possibilitando um entendimento mais completo.^{20,21}

METANÁLISE

A metanálise é uma análise estatística, resultante da combinação dos resultados de estudos primários de uma determinada intervenção, levando em conta as medidas de variabilidade dentro e entre os estudos para melhorar a validade da conclusão. Combinando-se as evidências aumenta-se o tamanho da população analisada, reduz-se o intervalo de confiança, a probabilidade de que o resultado se deva ao acaso e estima-se com mais precisão o resultado final.^{1,22}

O *Forest Plot* (gráfico da floresta) ilustra os resultados da metanálise (Figura 4).

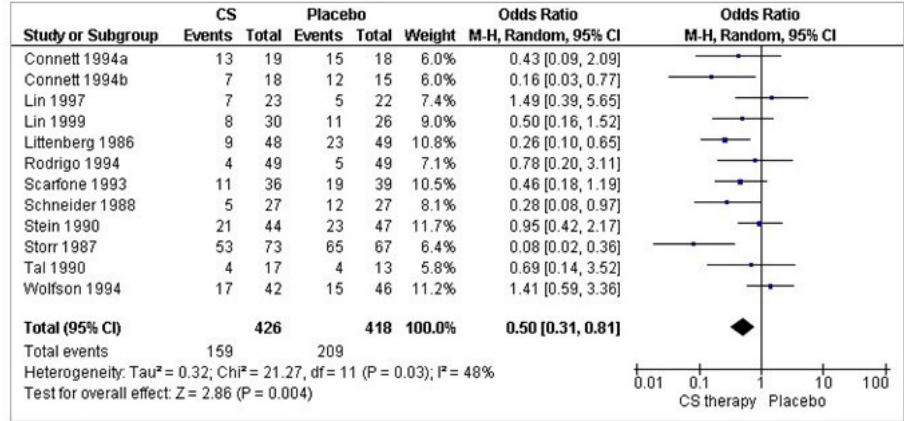


Figura 4 - Metanálise de comparação: esteroides *versus* placebo
Fonte: FALAVIGNA M, 2016.²³

O gráfico é dividido por uma linha vertical que marca o efeito nulo, ou seja, o *odds ratio* ou o risco relativo. Cada linha horizontal representa o intervalo de confiança de um estudo. À esquerda do eixo vertical estão os resultados que apresentam um efeito benéfico do grupo tratamento em relação ao grupo controle. À direita ficam os resultados que representam um efeito melhor do grupo controle em relação ao grupo tratamento. Se a linha horizontal tocar ou cruzar a linha vertical central do gráfico, isto indica que não há diferença estatística entre os grupos em relação ao benefício ou malefício do tratamento. O ponto central de cada linha horizontal é o peso relativo de cada estudo no resultado final.

O diamante (losango) localizado na parte inferior do gráfico indica o resultado final da combinação dos estudos (metanálise).²⁴

Em relação à parte escrita, a primeira coluna (*Study or subgroup*) do gráfico corresponde à identificação do estudo. Na segunda (*CS*) e na terceira (*Placebo*) colunas estão representadas as proporções de eventos de interesse em cada estudo para os grupos tratamento e controle respectivamente. O valor apresentado na quarta coluna (*Weight*) corresponde ao peso de cada publicação para o resultado agregado da metanálise. A quinta coluna representa de forma numérica o tamanho do efeito de cada estudo, dados do gráfico da metanálise, que são respectivamente, o risco relativo (RR) e seus respectivos intervalos de confiança (IC) de 95%.²⁵

LIMITAÇÕES DA REVISÃO SISTEMÁTICA

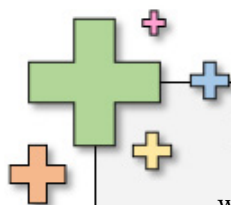
Sendo a RS de ECRs um estudo observacional e retrospectivo, os resultados devem ser interpretados levando-se em conta as limitações e vieses inerentes aos estudos observacionais, como o viés de publicação (e outros similares como o viés de linguagem), riscos de vies nos estudos primários (limitação metodológica dos estudos primários), além de dificuldades na combinação de estudos que podem ter diferenças nas populações, intervenções, comparadores e definição dos desfechos (heterogeneidade).¹⁹

CONCLUSÃO

Essa obra abordou de forma simples e prática as principais etapas para a condução de uma revisão sistemática e sua importância para os estudos de eficácia. É importante ressaltar que esse trabalho não esgota de forma alguma o assunto, mas, está nítido que a revisão sistemática é imprescindível para a organização, análise e levantamento de evidências mais sólidas para subsidiar a tomada de decisões em saúde.

O uso dessas evidências como método de avaliação em ATS, além de contextualizar os passos fundamentais na tomada de decisão, auxilia o processo de incorporação de tecnologias, nota-se por consequência a minimização na ocorrência de vieses e de distorções.

Nesse contexto, há uma preocupação crescente quanto à sua qualidade e pertinência, visto que todo pesquisador necessita conhecer os fundamentos, a estruturação e lidar com as limitações metodológicas da revisão sistemática, contribuindo de forma mais sólida para as pesquisas que respondem, não só questões metodológicas, mas questões que envolvem a prática clínica.



Leia mais:

www.rebrats.saude.gov.br/diretrizes-metodologicas

www.training.cochrane.org/handbook

REFERÊNCIAS

24. ATALLAH AN, CASTRO AA. Revisão sistemática da literatura e metanálise. Diagnóstico e Tratamento. 1997;2(2):12-5.

11. BANNINGAN K, DROOGAN J, ENTWISTLE V. Systematic reviews: what to they involve? Nurs Times, 1997 April;93(18):52-3.

13. BANTA HD, LUCE BR. Health care technology and its assessment: na international perspective. Oxford: Oxford University Press, 1993.

4. BRASIL. Ministério da Saúde. Guia de avaliação de tecnologias em saúde na Atenção Básica. Hospital Alemão Oswaldo Cruz. Brasília: Ministério da Saúde, 2017;96p.

12. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologias e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Entendendo a Incorporação de Tecnologias em Saúde no SUS: como se envolver [recurso eletrônico]. Brasília: Ministério da Saúde, 2016. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/Guia_EnvolvimentoATS_web.pdf.

16. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologias e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: diretriz de Avaliação Econômica. 2 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

9. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologias e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretriz metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínico randomizados. Brasília, 2012;92p.

14. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2009;150p.
5. CLARKE M, HORTON R. Bringing it all together: Lancet-Cochrane collaborate on systematic reviews. *Lancet* June 2, 2001;357:1728.
3. COCHRANE consumers and communication review group: infographics [Internet]. Cochrane Consumers and Communication Review Group. c2018. Available from: <http://cccrg.cochrane.org/infographics>
20. DE-LA-TORRE-UGARTE MC, Takahashi RF, Bertolozzi MR. Revisão sistemática: noções gerais. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, 2011;45(5):1260-1266.
18. DONABEDIAN, A. Evaluating the quality of medical care. *The Milbank Q*, 1966;44(3):166-206.
15. EUNETHTA - European Network for Health Technology Assessment [Internet]. The Handbook on HTA capacity building. Work Package 8 Lead Partner: Spain, 2008 oct. Available from: <http://5026.makemeweb.net/outputs/eunetha-handbook-hta-capacity-building>.
23. FALAVIGNA, M. Entendendo o Forest Plot: o gráfico da metanálise. [Internet]. 2016. Disponível em: <<http://htanalyze.com/blog/entendendo-o-forest-plot-o-grafico-da-metanalise/>>. Acesso em: 26 maio 2018.
10. GALVÃO CM, SAWADA NO, TREVIZAN MA. Revisão sistemática: recurso que proporciona a incorporação das evidências na prática da enfermagem. *Rev latinoam enferm*, 2004, 12(3):549-556.
22. HAASE SC. Systematic reviews and meta-analysis. *Plastic and reconstructive surgery*. 2011 Feb 1;127(2):955-66.
19. HARRIS JD, QUATMAN CE, MANRING MM, SISTON RA, FLANIGAN DC. How to write a systematic review. *The American journal of sports medicine*. 2014 Nov;42(11):2761-8.
17. PORTELA MC. Avaliação da qualidade em saúde. In: Rozenfeld S, org. *Fundamentos da Vigilância Sanitária* [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2000;259-69. Disponível em: <http://books.scielo.org>.
7. REBRATS - Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde. [Internet]. c2018. Disponível em: <http://rebrats.saude.gov.br/quem-somos>
8. Revisão sistemática X revisão narrativa. *Acta paul enferm*, 2007;20:2.
25. ROWE BH, SPOONER C, DUCHARME F, BRETZLAFF J, BOTA G. Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids. *The Cochrane Library*, 2001.
2. SAMPAIO RF, MANCINI MC. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. *Rev bras fisioter*, São Carlos 2007;11(1):83-89.
1. SILVA LK. Avaliação tecnológica e análise custo-efetividade em saúde: a incorporação de tecnologias e a produção de diretrizes clínicas para o SUS. *Ciênc saúde coletiva* [Internet], 2003;8(2): 501-520. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1413-81232003000200014>
21. UNIFESP. Curso de Revisão sistemática da literatura. São Paulo, 2015. Disponível em: http://astresmetodologias.com/material/Revisao_da_Literatura/CursoRSL/As_12_Aulas.pdf
6. WHO. Health technology assessment of medical devices. WHO Medical device technical series. Geneva: World Health Organization, 2011; 44p. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js21560en/>

O PROGRESSO HISTÓRICO NA PREVENÇÃO DA DOENÇA PNEUMOCÓCICA: EVOLUÇÃO DAS VACINAS PNEUMOCÓCICAS

Stéfany Martins Silva¹; Kamilla Lelis Rodrigues de Araújo²; Yves
Mauro Fernandes Ternes³

¹Enfermeira. Mestranda pelo Programa Pós-Graduação Assistência
e Avaliação em Saúde da Universidade Federal de Goiás
(PPGAAS/UFG).

²Enfermeira. Enfermeira pela Secretaria Municipal de Saúde de
Anápolis. Mestranda pelo Programa Pós-Graduação Assistência e
Avaliação em Saúde da Universidade Federal de Goiás (PPGAAS/
UFG).

³Biomédico. Doutor em Medicina Tropical pela Universidade
Federal de Goiás. Professor Adjunto pelo Departamento de Saúde
Coletiva, IPTSP/UFG.

Correspondência: yvesmauro@gmail.com

RESUMO

As principais doenças respiratórias bacterianas, no mundo, são causadas pelo agente etiológico *Streptococcus pneumoniae*, o qual acomete todas as faixas etárias, mas principalmente crianças, idosos, além dos imunodeprimidos, pois estão vulneráveis imunologicamente a colonização da nasofaringe, e consequente desenvolvimento da doença pneumocócica. Fato esse mais frequente em países em desenvolvimento. Foi realizada uma revisão da literatura sobre o desenvolvimento de vacinas contra o *Streptococcus pneumoniae*, causador das doenças pneumocócicas, como a pneumonia e meningite. A vacinação sempre demonstrou,

ao longo dos anos, alto desempenho na prevenção contra doenças. A discussão se desenvolve desde os primórdios do surgimento das vacinas pneumocócicas, apresentando historicamente todos os sorotipos vacinais presentes, pois para cada disposição dos polissacarídeos que compõem a parede celular da bactéria tem-se uma variabilidade do microrganismo, o que define vários sorotipos, assim como é discutido a evolução, implementação, eficácia e efetividade dessas vacinas. As vacinas pneumocócicas conjugadas sorotipo-específicas são atualmente indicadas para a população pediátrica, e a vacina polissacarídica para a população idosa. O desenvolvimento de uma vacina que seja efetiva contra todos os sorotipos, utilizando proteínas conservadas, encontra-se em andamento, sendo assim considerada o futuro das vacinas pneumocócicas.

Palavras chaves: vacinas pneumocócicas. *Streptococcus pneumoniae*.

INTRODUÇÃO

As infecções por *Streptococcus pneumoniae* são uma das principais causas de doenças bacterianas, de disseminação respiratória, que acometem crianças, idosos, portadores de doenças crônicas e imunodeficientes em todo o mundo, com maior carga em países em desenvolvimento^{1,2}. Entre esses grupos destacam-se crianças menores de cinco anos de idade, as quais possuem como principal causa de morbimortalidade no mundo as doenças pneumocócicas. Pois, estimativas globais indicam aproximadamente 476 mil mortes anuais de crianças, nesta faixa etária, que são ocasionadas por infecções pneumocócicas^{1,2}.

As infecções pneumocócicas ocorrem, inicialmente, por meio da colonização da nasofaringe (NP) pelo agente etiológico, seguida da propagação direta ou invasão do microrganismo na corrente sanguínea desenvolvendo diversas doenças³. As doenças pneumocócicas são, então, divididas em dois grupos: as doenças pneumocócicas invasivas (DPI), como pneumonias, meningite, sepse e artrite; e ainda, as doenças pneumocócicas não-invasivas (DPNI), como sinusite, otite média aguda e conjuntivite⁴.

O *S. pneumoniae* (ou pneumococo) é uma bactéria do tipo diplococo gram-positiva, disposta morfológicamente aos pares e apresenta

uma espessa camada de polissacarídeos formando sua cápsula. Logo, as células do hospedeiro responsável pela identificação e fagocitose do patógeno apresentarão *dificuldades em* reconhecer o microrganismo e eliminá-lo, uma vez que este encontra-se encapsulado⁵. Sendo assim, esta bactéria possui um considerável fator de virulência e uma extensa diversidade química, o que proporciona grande variabilidade antigênica, sendo atualmente identificados 98 sorotipos distintos, e sendo distribuídos de forma heterogênea, conforme região geográfica, faixa etária, condição sócio econômica, entre outros⁵⁻⁷.

Para tanto, foi desenvolvido a vacina pneumocócica como forma de prevenção contra as DPI, sorotipo específica, indicada tanto para crianças menores de dois anos, quanto para a população idosa^{8,9}. Atualmente, em todo o mundo encontramos nos calendários vacinais de imunização o uso das seguintes vacinas: vacina pneumocócica polisacarídica 23-valente, para população idosa, e as vacinas pneumocócicas conjugadas 10-valente e a 13-valente, utilizadas para crianças menores de dois anos de idade como vacinas de rotina, porém a 13-valente pode ser utilizada também na população adulta. A escolha do tipo vacinal e de seu esquema de vacinação, para a população infantil, varia conforme indicações de cada país^{8,9,10}.

METODOLOGIA

O estudo é uma revisão de caráter descritivo sobre o desenvolvimento, a implantação e a atualização das vacinas pneumocócicas no cenário mundial. Trata-se de uma revisão narrativa, em que utilizou a busca pela literatura por meio de bibliotecas virtuais, para tanto a BVS e NCBI/PUBMED foram empregadas, além da pesquisa em *guidelines* da Organização Mundial de Saúde sobre imunização contra as doenças pneumocócicas.

RESULTADOS

INTRODUÇÃO DA VACINA PNEUMOCÓCICA

Historicamente, iniciou-se estudos para produção de vacinas contendo pneumococos mortos, e posteriormente os trabalhos se desenvolveram com a produção de vacinas contendo somente os antígenos da cápsula do microrganismo¹¹. Em 1945, foi introduzida uma vacina polissacarídica que era utilizada em soldados americanos e apresentava uma considerável efetividade para pneumonia, porém com o crescimento do uso de antimicrobianos, em especial a penicilina, a qual apresentava efetividade contra o *S. pneumoniae*, essas vacinas foram retiradas de circulação¹². Porém, essa substituição não durou muito, pois ao longo dos anos houve o surgimento de cepas de pneumococos resistentes aos antimicrobianos, aumentando as taxas de morbidade e mortalidade entre a população infectada por esse microrganismo. Logo, a vacinação retornou como o principal meio de prevenção contra as doenças pneumocócicas¹²⁻¹⁴.

Em 1977, foi licenciada a primeira vacina pneumocócica polissacarídica, com 14 sorotipos (2, 3, 4, 6A, 7F, 8, 9N, 12F, 14, 18C, 19F, 23F e 25) polissacarídeos capsulares mais frequentes nas infecções pneumocócicas daquela época, os quais correspondiam a 80% das infecções por essa bactéria nos seres humanos¹⁰. Em seguida, ao longo dos estudos e o desenvolvimento tecnológico, novas vacinas foram produzidas com o objetivo de ampliar a proteção contra o pneumococo, bem como melhorar a resposta imune.

VACINA PNEUMOCÓCICA POLISSACARÍDICA 23-VALENTE

A vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente foi desenvolvida em seguida, em 1983, para substituir a 14-valente, sendo constituída com 23 antígenos capsulares do pneumococo, ou partículas purificadas (polissacarídeos) das cápsulas (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F e 33F). Dessa

forma, o antígeno polissacarídeo permitia a formação de anticorpo tipo-específico, que aumentava a opsonização, a fagocitose e a destruição do pneumococo pelas células fagocíticas⁸. Os sorotipos dessa vacina cobriam então cerca de 85% dos tipos causadores da doença pneumocócica invasiva na comunidade, no mundo¹⁵. Ainda, esses 23 sorotipos estão frequentemente associados a bacteremia, o que os tornam responsáveis por 80% das infecções presentes em pacientes idosos⁸.

Essa vacina era indicada para crianças maiores de dois anos, adolescentes e adultos com doenças crônicas, como doenças cardiovasculares ou pulmonares, asplenia, disfunção esplênica, anemia hemolítica hereditária, doença de Hodgkin, mieloma múltiplo, cirrose, Diabetes Mellitus, síndrome nefrótica, síndrome da imunodeficiência adquirida, transplantes de órgãos e outros estados associados à imunossupressão^{16,17}. Ainda, recomendada para idosos a partir de 60 anos, como rotina para os institucionalizados, nos quais é maior a incidência dessa infecção; portadores de doenças crônicas, como Diabetes Mellitus, doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência cardíaca, cirrose hepática; e naqueles com infecções recorrentes¹⁶. Embora a vacina provavelmente confira proteção limitada contra pneumonia neste grupo etário, ela fornece, aproximadamente, 50-80% de proteção contra doença pneumocócica invasiva (DPI)¹⁸.

As vacinas polissacarídicas atualmente não são recomendadas para crianças, adolescentes e adultos saudáveis, muito menos para crianças menores de dois anos de idade, pois são vacinas que possuem baixa imunogenicidade^{9,19}. Afinal, para a população menor de dois anos a capacidade da resposta imune se torna deficitária. Uma vez que a vacina é classificada como timo-dependente, o que significa ser capaz de ativar somente as células B sem a cooperação das células T-*helper*, o organismo da criança gera assim uma resposta imunológica baixa e sem a estimulação dos anticorpos de memória, não sendo efetiva na prevenção da DPI entre este grupo etário²⁰. Diante disso, o desenvolvimento de novas estratégias se fizeram necessárias, como as vacinas conjugadas.

VACINA PNEUMOCÓCICA CONJUGADA HEPTAVALENTE

As vacinas conjugadas são vacinas inativas e que associam em sua composição, além de alguns antígenos polissacarídeos presentes nas cápsulas dos pneumococos, uma proteína presente na cápsula de outro microrganismo, gerando uma resposta imunológica mais eficiente. A PCV7 foi a primeira vacina conjugada desenvolvida, a qual contempla os sete principais sorotipos (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F) causadores de DPI, e associado a esses polissacarídeos a proteína diftérica CRM197. Foi introduzida nos EUA em 2000 e indicada para crianças de dois a 23 meses, além de crianças mais velhas com algum fator de risco para DPI^{21,22}.

No Brasil, a PCV7 foi introduzida em 2002 para crianças a partir de dois meses, porém não estava contemplada no calendário nacional de imunização, sendo disponibilizada apenas na rede privada. Estudos indicavam que a vacina era segura e imunogênica quando utilizada no esquema de três doses (2, 4 e 6 meses), mais um reforço (entre 12 e 15 meses)²³. Estimavam-se que o potencial de proteção contra as DPIs, causada pelos sete sorotipos da PCV7, era de 70% conferindo assim imunidade aos grupos vacinados^{23,24}.

Na América Latina, a introdução da PCV7 ocorreu em 2003, em Bermudas, e 2007 na Costa Rica, em seus respectivos Programas de Imunização. Neste mesmo ano de 2007, a Organização Mundial de Saúde (OMS) passou a recomendar a inclusão da vacina PCV nos Programas de Imunização como prioridade²⁵. Então, a partir de 2008, 24 países a incorporara na rotina de vacinação, principalmente na América do Norte e Europa Ocidental^{26,27}. Ao recomendar a inclusão da vacina pneumocócica conjugada no calendário infantil, a OMS solicitou prioridade aos países em desenvolvimento, os quais apresentavam alta taxa de mortalidade²⁵. Afinal, o baixo nível sócio econômico, desnutrição e presença de comorbidades, como portador do vírus HIV, são fatores de risco para desenvolvimento de doença pneumocócica^{28,29,30}.

Logo, verificou-se, nos Estados Unidos, que apesar da vacina reduzir o número de casos de DPI pelos sorotipos vacinais, aumentou

o número de casos por tipos não-vacinais de 17% para 88% em 2004³¹. Dessa forma, novas vacinas conjugadas foram desenvolvidas afim de contemplar maior abrangência sorotípica, alguns países então não chegaram a implementar a PCV7 em seus respectivos calendários, outros países, simplesmente, a substituíram.

VACINA PNEUMOCÓCICA CONJUGADA 10-VALENTE

A PCV10 foi desenvolvida e licenciada para ampliação da PCV7, sendo composta de dez sorotipos (1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) do pneumococo, oito deles conjugados com a proteína D do *Haemophilus influenzae* tipo b, um com o toxóide tetânico e outro como o toxóide diftérico. Assim, os sorotipos inseridos na 10-valente (PCV10) em comparação a PCV7 (sorotipo 1, 5 e 7F) possuía grande capacidade de causar pneumonia, e ainda os sorotipos não-vacinais, aqueles que não se encontram em nenhuma vacina pneumocócica, estão mais associados à sepse, atingindo principalmente crianças com comorbidades, e menos associados, então, com a pneumonia^{32,33}. Logo, a PCV10 previne cerca de 70% das doenças graves, como a pneumonia, meningite e otite, em crianças, causadas por pelos dez sorotipos de pneumococos contemplados pela vacina³³.

No mesmo sentido, essa vacina é indicada para criança menores de cinco anos de idade, e seu esquema vacinal pode variar de um país para o outro. No Brasil, sua implantação no Programa Nacional de Imunização (PNI) ocorreu em março de 2010, foi então o primeiro país da América Latina a licenciá-la³⁴. A PCV10, no Brasil, foi administrada em crianças menores de dois anos em três doses (aos 2, 4 e 6 meses de vida), e ainda um reforço entre 12 e 15 meses. Porém, em 2015 o Ministério da Saúde lançou um informativo para atualização do calendário de vacinação em 2016, em que a PCV-10 passa a ser administrada em duas doses (2 e 4 meses) e um reforço aos 12 meses, sendo que crianças não vacinadas até o primeiro ano de vida, poderão receber uma única dose até os cinco anos incompletos de idade³⁵.

Alguns países iniciaram o uso da PCV7 em seus territórios e posteriormente substituíram pela PCV10, como Peru que iniciou em 2009 com PCV7 e substituiu pela PCV10 em 2011, já o Equador iniciou o uso da PCV7 em seu território em 2010, porém no mesmo ano implementou no seu PNI a PCV10³⁶. Observa-se que poucos países optaram em incluir a PCV10 nos seus programas de vacinação, seja em substituição a PCV7, seja como primeira ou única vacina implementada, uma vez que uma outra vacina conjugada com maior valência de sorotipos (vacina pneumocócica conjugada 13-valente) foi desenvolvida e licenciada na mesma época, proveniente de outro laboratório farmacêutico.

VACINA PNEUMOCÓCICA CONJUGADA 13-VALENTE

Entre 2009 e 2010, a vacina pneumocócica 13-valente (PCV13) foi licenciada no Chile, na Europa e nos Estados Unidos para uso em crianças com idades entre 6 semanas a 71 meses, em substituição à PCV7^{37, 38}. A PCV13 é composta por 13 sorotipos (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9A, 9V, 14, 18C, 19F e 23F) do *S. pneumoniae* conjugados com a proteína diftérica CRM197. Segundo Sociedade Brasileira de Imunizações, a PCV13 previne cerca de 90% das doenças graves, como pneumonia, meningite e otite em crianças, causadas essas pelos 13 sorotipos de pneumococos considerados pela vacina³³.

A OMS informa que os fabricantes das vacinas PCV10 e da PCV13 recomendam, para ambas, a administração de três doses primárias com um intervalo de no mínimo quatro semanas entre as doses, e ainda mais um reforço com pelo menos seis meses após a terceira dose. Sendo que, a primeira dose pode ser administrada a partir de seis semanas de idade, e a dose de reforço, com preferência entre os 11 meses e 15 meses de idade. Ainda, para a PCV13, crianças não vacinadas de 12 a 24 meses devem receber duas doses, as crianças de dois a cinco anos devem receber uma dose única. Porém, fica a critério de cada país definir os detalhes da administração³⁹.

Para tanto, as duas vacinas conjugadas, 10-valente e 13-valente, são licenciadas e aprovadas pela OMS para compor os calendários va-

cinais de imunização em todo o mundo. Na tabela 1 é possível observar qual vacina é utilizada em seus respectivos PNI, em alguns dos países do mundo. A escolha da vacina fica a critério do país, assim como aquela que contempla melhor suas necessidades de cobertura, uma vez que a prevalência dos sorotipos causadores de DPI pode variar de uma região para outra. Ainda, a escolha de uma vacina conjugada para compor o calendário de imunização pública, não elimina a possibilidade de se adquirir a outra variedade no serviço privado do país.

Estudos indicam que a PCV13, além da sua indicação para crianças menores de dois anos de idade, que pode também ser utilizada para crianças maiores de cinco anos, jovens e adultos, em especial aos idosos, afim de ampliar a imunização do indivíduo ao associar com a PPV23^{40, 41}.

Assim como a PCV10, a PCV13 esteve associada a uma redução significativa do portador nasofaríngeo e de DPI causada pelos sorotipos vacinais⁴². No meio pediátrico, a PCV13 esteve intimamente relacionada na redução da pneumonia, nos países em que essa compõe o calendário vacinal, porém o impacto ainda não confirmado na população idosa⁴³. Contudo, houve um aumento de DPI causadas por sorotipos não contemplados pelas vacinas conjugadas vigentes nos PNIs, em todo o mundo, como exemplo os sorotipos 22F e 33F, e podemos chamar este efeito como sendo substituição de sorotipos, ou *replacement*^{44, 45}.

Pais ou Território	Ano de implementação da PCV	Primeira PCV implementada	Vacina utilizada atualmente
Estados Unidos	2000	PCV7	PCV13
Canadá	2001	PCV7	PCV13
Bermuda	2003	PCV7	PCV13
França	2006	PCV7	PCV13
Espanha	2006	PCV7	PCV13
Costa Rica	2007	PCV7	PCV13
México	2008	PCV7	PCV13
Uruguai	2008	PCV7	PCV13
Peru	2009	PCV7	PCV10
Brasil	2010	PVC10	PCV10
Equador	2010	PCV7	PCV10
Panamá	2010	PCV7	PCV13
África do Sul	2011	PCV13	PCV13
Chile	2011	PCV10	PCV10
Colômbia	2011	PCV10	PCV10
Japão	2011	PCV7	PCV13
Argentina	2012	PCV13	PCV13
Paraguai	2012	PCV10	PCV10
Bolívia	2014	PCV13	PCV13
Venezuela	2014	PCV13	PCV13

Tabela 1 - País ou território que introduziu a vacina conjugada pneumocócica no Programa Nacional de imunização, ano de introdução da vacina e tipo de vacina utilizada atualmente em seus respectivos programas.

Fonte: Adaptado do relatório PAHO-WHO/UNICEF e Balsella et al., 2017.

VACINA PNEUMOCÓCICA CONJUGADA 15-VALENTE

Os esforços da ciência para a prevenção contra doenças pneumocócicas estão em desenvolver vacinas com maior abrangência sorotípica, expandindo a valência das vacinas conjugadas. A última vacina pneumocócica conjugada desenvolvida foi a 15-valente (PCV15) com os sorotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F e 33F conjugados com toxóide diftérico CRM197. Esta, ainda não se encontra disponível no mercado, uma vez que continua em fase de estudo clínico. Em relação a PCV13, o PCV15 acrescenta dois sorotipos (22F e 33F) causadores de DPI e apontados por estudos em ascendente incidência, na população em geral, após uso da PCV13 em crianças, por diversos países, devido ao efeito de substituição de sorotipo⁴⁴.

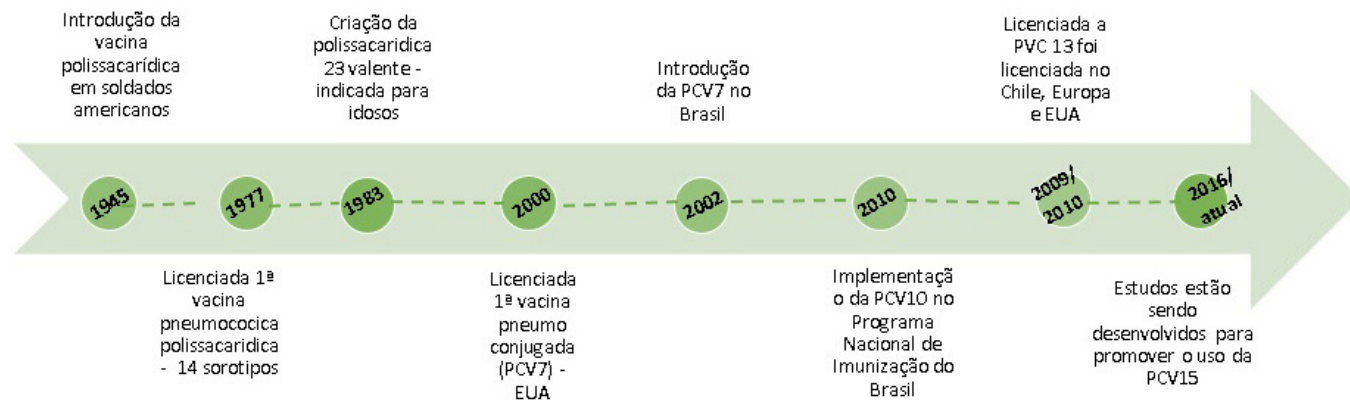


Figura 1 – Linha temporal do processo evolutivo das vacinas pneumocócicas

Fonte: Elaborado pelos autores.

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

A inclusão das vacinas pneumocócicas conjugadas nos programas nacionais de imunização, em vários países do mundo, proporcionou um impacto positivo para a diminuição da carga das DPIs, bem como a redução da taxa de portador na NP, diminuindo a circulação do pneumococo, tanto entre a população alvo como a não contemplada pela vacina, sendo este último cenário conhecido como proteção de rebanho⁴⁵.

A imunização é sempre uma excelente intervenção em saúde pública, afinal a PCV foi capaz de diminuir a morbimortalidade infantil ocasionada por infecções pneumocócicas, como o caso da pneumonia. Por meio dos dados de vigilância, de 1998 a 2009, disponíveis na Austrália, Canadá, Inglaterra e País de Gales, África do Sul e EUA foi possível verificar uma redução considerável das DPIs causadas pelos sorotipos vacinais das PCVs vigentes em cada país⁴⁶. Vários estudos brasileiros evidenciaram também a redução das taxas de DPI e taxas de portador NP, assim como o número de internações por pneumonia^{36,47,48}. Porém, as PCVs causaram também como efeito indireto o aumento da incidência de sorotipos não vacinais^{36,46-48}.

Diante da variedade pneumocócica e da constante necessidade de desenvolvimento de vacinas cada vez de maior valência de sorotipos, para reverter o efeito *replacement* produzido pela implementação da vacina anterior, se fez necessário o desenvolvimento de vacinas com antígenos proteicos conservados, assim como de células inteiras. Entretanto, tais estudos ainda estão em fase de desenvolvimento, para garantia de segurança e eficácia, o que ainda levará um certo tempo para sua implantação⁴⁹. Logo, uma vacina que vá além dos marcadores capsulares e encontre um componente proteico comum na estrutura bacteriana, a todas as variedades pneumocócicas, parece ser uma solução definitiva a favor do combate às infecções causadas por esse microrganismo.

REFERÊNCIAS

48. Andrade AL, Ternes YM, Vieira MA, Moreira WG, Lamaro-Cardoso J, Kipnis A et al. (2014) Direct Effect of 10-Valent Conjugate Pneumococcal Vaccination on Pneumococcal Carriage in Children Brazil. Vol.9. n.6. PLoS ONE; 2014.
49. Afonso E, Minamisava E, Bierrenbach AI, et al. Effect of 10-Valent Pneumococcal Vaccine on Pneumonia among Children, Brazil. Vol. 19. N.4. Emerging Infectious Diseases. p.589-97, 2013.
46. Ap Desai, Sharma D, Crispell EK, et al. Decline in pneumococcal nasopharyngeal carriage of vaccine serotypes after the introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children in Atlanta, Georgia. Vol. 34. Ped Infect Dis J; 2015. p.1168-74.
37. Balsells E, Guillot L, Nair H, Kyaw MH (2017) Serotype distribution of Streptococcus pneumoniae causing invasive disease in children in the post-PCV era: A systematic review and meta- analysis. Vol.12. n.5. PLoS ONE. p. e0177113.
17. Brasil. Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm). Organização Mundial de Saúde. Acessado em: 01/05/2018. Disponível em: <https://familia.sbim.org.br/vacinas/vacinas-disponiveis/77-vacina-pneumococica-polissacaridica-23-valente-vpp23> Acessado em: jun. 2018.
34. Brasil. Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm). Organização Mundial de Saúde. Disponível em: <https://familia.sbim.org.br/vacinas/vacinas-disponiveis/76-vacinas-pneumococicas-conjugadas> Acessado em: abr. 2018.
11. Bricks, LF. Vacina Anti-Pneumocócica: eficácia em diferentes grupos de riscos e recentes avanços no desenvolvimento de uma vacina mais imunogênica - Atualização. Jornal de Pediatria- Vol. 70, Nº2; 1994.
33. Browaal S, Backhaus E, Naucler P, et al. Clinical manifestatitons of invasive pneumococcal disease by vaccine and non-vaccine types. Vol. 44. European Respiratory Journal; 2014. p.1646-57.
46. Brueggemann Ab, Pai R, Crook Dw, Beall B. Vaccine escape recombinants emerge after pneumococcal vaccination in the United States. Vol. 3. N.11. PLOS Pathogens; 2007. p.1628-36.
10. Centers For Disease Controland Prevention (CDC). Recommendation of the Public Health Service Advisory Committee on Immunization Practice. Pneumococcal polysacharide vaccine. Vol. 27. MMWR; 1978. p. 25-31.
32. Centers for Disease Control and Prevention. Disponivel em: CDC. Licensure of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and recommendations for use among children--- Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. Vol. 59. MMWR; 2010b. p.258-61. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5909a2.htm> Acessado em: fev. 2018.
39. Centers for Disease Control and Prevention. Vaccines and preventable diseases: PCV13 (pneumococcal conjugate) vaccine recommendations, scenarios and Q&As for health care professionals about PCV13 for immunocompromised adults. Disponível em: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5909a2.htm>. Acessado em: maio 2018.
19. CDC. Invasive pneumococcal disease in Young children before licensure of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine – United States. Vol. 59. Morbidity and Mortality Weekly Report – MMWR; 2010a. p.253-57.
14. Cherry, Feigin, Demmber, et al. Pneumococcal infection; 2004.5: 1204-1258.
35. Departamento de Vigilância Epidemiológica, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério

da Saúde. Informe técnico da vacina pneumocócica 10-valente (conjugada). Brasília: Ministério da Saúde; 2010. (Série A. Normas e Manuais Técnicos).

38. DeStefano F, Pfeifer D, Nohynek H. Perfil de segurança das vacinas conjugadas pneumocócicas: revisão sistemática de pré e pós-licenciamento de dados. Vol. 86. Rev Saúde Pública; 2008. p.373-80.

23. Farhat CK, Cintra OAL, Tregnaghi MW. Vaccination and the respiratory tract: what should we know? Vol. 78. J Pediatr (Rio J.); 2002. p.195-204.

18. Fine MJ, Smith M, Carson C, Meffe F, Sankey SS, Weissfeld LA, et al. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a metaanalysis of randomized controlled trials. Vol. 154. Arch Intern Med; 1994. p. 2666-77.

28. Feijó RB, Cunha J, Krebs LS. Calendário vacinal na infância e adolescência: avaliando diferentes propostas. Vol. 82. J Pediatr (Rio J.); 2006. p. 4-14.

41. Food and Drug Administration. Vaccines: approved products. Prevnar 13 (pneumococcal 13-valent conjugate vaccine). Disponível em: <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm201667.htm>, Acessado em: jun 2018.

42. Greenberg RN, Gurtman A, Frenck RW, Strout C, Jansen KU, Trammel J, Scott DA, Emini EA, Gruber WC, Schmoele-Thoma B. Sequential administration of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults 60-64 years of age. Vol. 32. N.20. Vaccine.2014. Apr 25. p.2364-74.

15. Hager HL, Woolley TW, Berk SL. Review of recent pneumococcal infections with attention to vaccine and non vaccines serotypes. vol. 12. Rev Infect Dis; 1991. p. 267.

13. Hansaman D, Glasgow H, Sturt J, et al. Increased resistance to penicillin of pneumococci isolated from man. Vol 284. N Engl J Med, 1971; p.175-77. (Abstract)

7. Jauneikaite E, Tocheva AS, Jefferies JM, Gladstone RA, Faust SN, Christodoulides M, Hibberd ML, Clarke SC. Current methods for capsular typing of *Streptococcus pneumoniae*. Vol. 113. J Microbiol Methods; 2015. p.41-9.

2. Jefferson T, Demicheli V. Polysaccharide pneumococcal vaccines. Vol.325. BMJ; 2002. p.292-3.

30. Le Roux DM, Myer L, Nicol MP, Zar HJ. Incidence and severity of childhood pneumonia in the first year of life in a South African birth cohort: the Drakenstein Child Health Study. Vol. 2. Lancet Glob Health 2015. p.e95-e103. Capítulo 3.

5. Madigan MT, Martinko JM, Bender KS, Buckley DH, Stahl DA. Microbiologia de Brock [recurso eletrônico]. Artmed; 2016.

24. Maranhão AGK, Vasconcelos AMN, Trindade CM, Victora CG, Rabello Neto DL, Porto D, et al. Mortalidade infantil no Brasil: tendências, componentes e causas de morte no período de 2000 a 2010. In: Departamento de Análise de Situação de Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde, organizador. Saúde Brasil 2011: uma análise da situação de saúde e a vigilância da saúde da mulher. v. 1. Brasília: Ministério da Saúde; 2012. p. 163-82.

4. Mehr S, Wood N. *Streptococcus pneumoniae* - a review of carriage, infection, serotype replacement and vaccination. Vol. 13. N. 4. Paediatr Respir Rev; 2012. p.258-64. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23069126>>. Acessado em: maio 2018.

36. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das

Doenças Transmissíveis. Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. *NOTA INFORMATIVA Nº 149, DE 2015/ CGPNI/ DEVIT/ SVS/ MS*. Disponível em: http://www.cvpvacinas.com.br/pdf/nota_informativa_149.pdf Acessado em: fev. 2018.

20. Oosterhuis-Kafeja F, Beutels P, Van Damme P. Immunogenicity, efficacy, safety and effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines (1998–2006). Vol. 12. *Vaccine*. 2007. p.2194–212. Capítulo 25

25. Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. Vol. 201. *J Infect Dis* 2010; p.32–41.

27. PneumoADIP; Pan American Health Organization; Sabin Vaccine Institute; Centers for Disease Control and Prevention. Ata do Simpósio Nacional de Vigilância: pneumococo e influenza. http://www.sabin.org/sites/sabin.org/files/Ata%20do%20Simp%20posio%20Nacional%20de%20Vigilancia%20_%20Pneumococo%20e%20Influenza.pdf (acessado em 19/Nov/2014).

50. Principi N, Esposito S. Development of pneumococcal vaccines over the last 10 years. *Expert Opin Biol Ther*; 2018.

12. Requejo HIZ. Polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine: a review of literature. Vol.3. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo*; 1993; p. 130–8. Capítulo 48

44. Rodrigo C, Bewick T, Sheppard C, et al. Impact of infant 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on serotypes in adult pneumonia.vol. 45. *Eur Respir J*; 2015. p.1632–41.

8. Shapiro ED, Berg AT, Austrian R, Schroeder D, Parcells V, Margolis A, et al. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. Vol.325. *N Engl J Med*; 1991. p.1453–60.

6. Spellerberg B, Brandt C. Streptococcus. In: Versalovic J, Carrole K, Funke G, Jorgensen J, Landry ML, Warnock D. *Manual of Clinical Microbiology*. Vol. 10. American Society for Microbiology; 2011. p.331–49.

21. Talbot TR, Poehling KA, Hartert TV, et al. Reduction in high rates of antibiotic-nonsusceptible invasive PD in Tennessee after introduction of the pneumococcal conjugate vaccine. Vol. 39. *Clinical Infectious Diseases*; 2004. p.641–8.

29. Thorn LK, Minamisava R, Nouer SS, Ribeiro LH, Andrade AL. Pneumonia and poverty: a prospective population-based study among children in Brazil. Vol. 11.*BMC Infect Dis*; 2011. p.180.

16. US Dept of Health and Human Services. Prevention of pneumococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Vol.RR-8. *MMWR*. 46p.1–24. Capítulo 46.

45. Waight PA, Andrews NJ, Ladhani SN, Sheppard CL, Slack MPE, Miller E. Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in England and Wales 4 years after its introduction: an observational cohort study. Vol. 15. *Lancet Infect Dis* 2015. p.535–43.

1. World Health Organization (WHO). Department of Immunization, Vaccines and Biologicals; 2014. Disponível em: http://apps.who.int/gho/athena/data/download.xml?format=xml&-target=GHO/MORT_500&profile=excel&filter=MGHEREG:WORLD;GHECAUSES:*;-

SEX.*;AGEGROUP:* Acessado em: maio 2018

3. World Health Organization (WHO). Department of Immunization, Vaccines and Biologicals; 2014. Disponível em: http://apps.who.int/gho/athena/data/download.xml?format=xml&-target=GHO/MORT_500&profile=excel&filter=MGHEREG:WORLD;GHECAUSES.*;-SEX.*;AGEGROUP:* Acessado em: maio 2018

5. World Health Organization (WHO). Department of Immunization, Vaccines and Biologicals; 2014. Disponível em: http://apps.who.int/gho/athena/data/download.xml?format=xml&-target=GHO/MORT_500&profile=excel&filter=MGHEREG:WORLD;GHECAUSES.*;-SEX.*;AGEGROUP:* Acessado em: maio 2018

9. WHO. Worldwide progress in introducing pneumococcal conjugate vaccine, 2000-2008. Vol.43. Wkly Epidemiol Rec; 2008. p.388-92.

22. World Health Organization (WHO). *Pneumococcal vaccines*; 2012. Disponível em: http://www.who.int/immunization/position_papers/PP_pneumococcal_April_2012_summary.pdf. Acessado em: jan. 2018.

26. World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization. WHO position paper - 2007. Vol.82. Wkly Epidemiol Rec; 2007. p. 93-104. Disponível em <http://www.who.int/wer>. Acesso em 06-01-2018.

40. WHO. Weekly epidemiological record. 6 april; 2012, 87th year. Vol 87. No. 14. p.129-44. Disponível em: <http://www.who.int/wer> Acessado em: mar. 2018

47. WHO. Weekly epidemiological record, no. 14, 6 april 2012. Disponível em: <http://www.who.int/wer/2012/wer8714.pdf?ua=1> Acessado em: jun. 2018.

31. Zar Hj, Madhi Sa, Aston Sj, Gordon Sb. Pneumonia in low and middle income countries: progress and challenges. Vol.11. Thora; 2013. Nov. p.1052-6. Capítulo 68.

NEBULIZADORES: FONTES POTENCIAIS DE INFECÇÃO

Adrielle Cristina de Andrade e Silva,¹ Ieda Maria Sapateiro Torres¹

¹ Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Goiás, Brasil
E-mail para correspondência: adriellecristina.as@gmail.com

RESUMO

O controle das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) são, ainda hoje, um desafio e preocupação aos estabelecimentos de saúde. Dentre os inúmeros fatores que contribuem para sua ocorrência está o uso de ampla variedade de dispositivos médico-hospitalares, capazes de veicular micro-organismos devido ao contato com as mucosas dos pacientes. Neste contexto encontram-se os nebulizadores, cuja função é carrear micropartículas de água ou medicamentos para as vias aéreas inferiores no tratamento de doenças respiratórias. Assim, tendo em vista a significativa importância da ocorrência de infecções e da facilidade de aquisição de micro-organismos patogênicos por meio de dispositivos médico-hospitalares, este trabalho teve como objetivo buscar evidências da contaminação dos nebulizadores como fontes potenciais para a ocorrência de infecções e identificar os principais fatores descritos na literatura que contribuem para sua contaminação. Esta pesquisa foi desenvolvida por meio de revisão narrativa da literatura e foi constituída por uma amostra de nove artigos. Grande parte dos artigos analisados evidenciou a contaminação dos nebulizadores com isolamento de ampla variedade de micro-organismos e, em um deles, foi observada associação entre a cultura isolada do nebulizador e a cultura isolada da amostra do paciente. Diversos fatores foram relatados como contribuintes para a contaminação dos nebulizadores, entre os quais: diferentes técnicas de limpeza e desinfecção, variações no tempo de uso do nebulizador, variações na frequência com

que os dispositivos eram processados, armazenamento inadequado, secagem inadequada e a realização do processamento por diferentes profissionais. Concluímos que os nebulizadores são fontes potenciais de infecção quando não processados de maneira apropriada e que os fatores descritos nos artigos nos propiciam maiores esclarecimentos acerca da importância da higienização destes dispositivos.

Palavras-chave: Nebulizadores e Vaporizadores. Desinfecção. Artigos. Processamento.

INTRODUÇÃO

Os crescentes avanços tecnológicos relativos à assistência a saúde nos últimos anos têm proporcionado melhorias na avaliação da qualidade dos serviços oferecidos. Contudo, apesar das vantagens obtidas, a facilidade de aquisição de infecções continua sendo um desafio e preocupação aos estabelecimentos de saúde.¹

As Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) podem ocorrer por diversos motivos, entre os quais a realização de procedimentos hospitalares, a susceptibilidade dos pacientes e a disseminação de micro-organismos resistentes aos antimicrobianos.² Neste sentido, a ampla variedade de dispositivos médico-hospitalares utilizados nos cuidados com o paciente pode desempenhar papel fundamental na veiculação de micro-organismos.^{3,4}

Dentre os dispositivos médico-hospitalares mais utilizados podemos destacar os nebulizadores, cujo objetivo é transportar água ou medicamentos em forma de micropartículas para as vias aéreas inferiores.⁵ Comumente, estes dispositivos são produzidos em material termossensível e compostos por máscara, copo/reservatório e por um tubo de extensão.⁴

Devido ao contato com as mucosas dos pacientes, ao veicular micropartículas no tratamento de doenças respiratórias, os nebulizadores são classificados como dispositivos semi críticos.⁴ Esta classificação se baseia no potencial risco de infecção associado à sua utilização, onde os dispositivos semi críticos são aqueles que entram em contato com a

pele não íntegra ou mucosas íntegras e que necessitam de desinfecção de médio ou alto nível, ou ainda de esterilização, quando possível, de forma a obter segurança microbiológica ao seu uso.³

Tendo em vista a significativa importância da ocorrência de infecções e da facilidade de aquisição de micro-organismos patogênicos por meio de dispositivos médico-hospitalares, a abordagem dos métodos de controle e prevenção de infecções faz-se instrumento útil para identificação de fatores que contribuem para sua ocorrência.⁶ Assim, este trabalho teve como objetivo buscar evidências da contaminação dos nebulizadores como fontes potenciais para a ocorrência de infecções e identificar os principais fatores descritos na literatura que contribuem para sua contaminação.

METODOLOGIA

Esta pesquisa foi realizada por meio de revisão narrativa da literatura. A bibliografia foi consultada por meio da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS-Bireme), pelas bases de dados *Medical Line* (MEDLINE), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Base de Dados de Enfermagem (BDENF) e pelo portal eletrônico *Scientific Eletronic Library Online* (SCIELO).

Para conduzir a busca pelos artigos foram consultados os Descritores de Ciências em Saúde (DeCS) onde foi identificada a terminologia “Nebulizadores e Vaporizadores” e “Desinfecção”. Devido a não identificação de um descritor específico para desinfecção de artigos/dispositivos foram pesquisados, além dos descritores, os termos “Artigos” e “Processamento”.

A partir das publicações encontradas foi realizada uma seleção inicial através da leitura do título seguida pela leitura do resumo de cada artigo. Foram excluídos aqueles cujo objetivo era avaliar a funcionalidade do sistema de nebulização ou que tratavam de ventilação mecânica invasiva ou que não estavam disponíveis para leitura na íntegra.

RESULTADOS

O levantamento bibliográfico possibilitou a análise de publicações nacionais e internacionais, onde foram selecionadas as publicações referentes ao uso de nebulizadores e/ou que abordavam o processamento destes dispositivos. Deste modo, a amostra foi constituída por nove artigos.

Durante o levantamento da literatura específica observou-se que grande parte dos trabalhos publicados avaliou as técnicas de limpeza e desinfecção de nebulizadores domiciliares,^{7,8,9,10,11,12,13} e em sua grande maioria, utilizados por pacientes portadores de fibrose cística (FC).^{7,8,10,11,12,13} Esta observação pode ser explicada devido ao fato de que pacientes portadores de FC necessitam de medicações por via inalatória, fazendo uso dos nebulizadores diariamente.¹⁴ Neste contexto, existe a preocupação com relação à contaminação destes dispositivos quando utilizados em domicílio.

Apesar de minoria, também foram incluídas neste estudo as publicações que identificaram aspectos que contribuíssem para a contaminação de nebulizadores no ambiente hospitalar.^{9,15,16} Em um dos estudos também foram avaliados nebulizadores provenientes de clínicas públicas e particulares.⁹ Essa abordagem se faz importante em virtude da ampla utilização de dispositivos médico-hospitalares nos cuidados com o paciente e do difícil controle das IRAS.²

Assim, a partir dos artigos incluídos no estudo, foi realizada a busca por evidências quanto ao potencial da contaminação dos nebulizadores como fontes para a ocorrência de infecções e a identificação de fatores que favorecem a contaminação dos mesmos.

EVIDÊNCIAS DO POTENCIAL DOS NEBULIZADORES COMO FONTES DE INFECÇÕES

Grande parte dos artigos analisados evidenciou a contaminação dos nebulizadores através de análises microbiológicas. Em todos os artigos que realizaram as análises foram isolados micro-organismos contaminantes em alguma parte dos dispositivos.^{7,8,9,10,12,13,15} Ampla variedade de micro-organismos foram encontrados, desde aqueles que

fazem parte da microbiota, até micro-organismos patogênicos e micro-organismos resistentes aos antimicrobianos. Dentre os micro-organismos mais frequentemente relatados nas publicações estão *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* e leveduras. O levantamento dos micro-organismos encontrados nas publicações está descrito na Tabela 1.

Em um dos artigos onde foi possível o isolamento de micro-organismos houve associação entre a cultura isolada do nebulizador e a cultura isolada de amostra do paciente (escarro/swab de orofaringe),¹⁰ evidenciando a importância do processamento do nebulizador a cada uso.

FATORES PARA A CONTAMINAÇÃO DOS NEBULIZADORES

Dentre os fatores que contribuem para a contaminação dos nebulizadores foi verificado com maior frequência a realização de diferentes técnicas de limpeza e desinfecção,^{7,8,9,10,11,12,13} além de variações no tempo de uso do nebulizador,^{7,10,11,12} variações na frequência com que os dispositivos eram processados,^{9,10,11,12} armazenamento inadequado,^{8,15,16} secagem inadequada^{8,10,16} e a realização do processamento por diferentes profissionais.^{15,16}

A variação nas técnicas de limpeza e desinfecção foi citada em sete dos artigos analisados, referindo-se ao uso de diferentes soluções.^{7,8,9,10,11,12,13} Quando estes processos foram realizados por pacientes, alguns autores constataram a possível relação com as orientações recebidas, se advindas de profissionais diferentes.^{7,11} Já quando os processos eram realizados por profissionais, no ambiente hospitalar, foi observado que não havia padronização das técnicas praticadas.¹⁶ Não obstante a variação nas soluções utilizadas, alguns autores ainda relataram que em alguns dos casos a limpeza ou a desinfecção sequer eram realizadas.^{7,10,12,16}

A variação na frequência com que eram realizadas a limpeza e desinfecção dos nebulizadores foi verificada em quatro dos estudos relacionados aos nebulizadores utilizados em domicílio, onde o processamento foi citado como sendo a cada uso, semanalmente ou mensalmente.^{9,10,11,12}

A variação no tempo de uso dos nebulizadores foi citada em quatro dos artigos que avaliaram nebulizadores de uso domiciliar. Nestes, alguns dos pacientes relataram o uso do dispositivo por algumas semanas a meses, porém outros relataram o uso por até quatro anos.^{7,10,11,12}

O armazenamento^{8,15,16} e a secagem^{8,10,16} foram relatados, cada um, em três dos estudos analisados e em todos eles os autores consideraram a técnica inadequada.

O processamento por diferentes profissionais foi relatado em duas publicações.^{15,16} Nestas, a preocupação a que se referiam os autores foi devido ao registro de tempo de desinfecção que pode ocasionar em retirada do produto da solução desinfetante antes do necessário, e a troca de informações entre os profissionais quando da não existências de um protocolo para o processamento.¹⁶

Micro-organismos isolados de nebulizadores	Publicações						
	(Brzezinski et al, 2011)	(Della Zuana et al, 2014)	(Gaetti-Jardim Júnior et al, 2009)	(Hutchinson et al, 1996) ^a	(Anders et al, 2008)	(Reychler et al, 2009) ^b	(Vassal et al, 2000)
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	*	*	-	-	-	-	-
<i>Acinetobacter</i> sp.	-	*	-	-	-	-	-
<i>Acinetobacter johnsonii</i>	-	-	-	*	-	-	-
<i>Acinetobacter junii</i>	-	-	-	*	-	-	-
<i>Agrobacterium radiobacter</i>	-	-	-	*	-	-	-
<i>Alcaligenes xylosoxidans</i>	-	-	-	*	-	-	-
<i>Bacillus</i> sp.	*	-	-	-	-	-	-
Bacilos Gram +	-	*	-	-	*	-	-
Bacilos Gram - não fermentadores	-	*	-	-	-	-	-
Bastonetes Gram - fermentadores	-	-	-	-	*	-	-
Bastonetes Gram - não fermentadores	-	-	-	-	*	-	-
<i>Burkholderia cepacia</i>	-	-	-	*	-	-	-
Complexo <i>Burkholderia cepacia</i>	-	*	-	-	-	-	-
<i>Citrobacter freundii</i>	-	-	*	-	-	-	-
<i>Comamonas acidovorans</i>	-	-	-	*	-	-	-
<i>Comamonas testosteroni</i>	-	-	-	*	-	-	-
<i>Enterococcus</i> sp.	-	-	*	-	-	-	-
<i>E. faecalis</i>	-	-	*	-	-	-	-
<i>E. faecium</i>	-	-	*	-	-	-	-
<i>E. intermedius</i>	-	-	*	-	-	-	-
<i>Enterobacter cloacae</i>	-	-	*	-	-	-	-

<i>Enterobacter</i> spp.	-	*	-	-	-	-	-
<i>Enterobacteria</i> spp.	-	*	-	-	-	-	-
<i>Escherichia coli</i>	-	*	-	-	-	-	-
<i>Flavobacterium indologenes</i>	-	-	-	*	-	-	-
<i>Flavobacterium meningosepticum</i>	-	-	-	*	-	-	-
<i>Haemophilus</i>	-	-	-	-	-	-	*
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	*	-	-	-	-	-	-
<i>Klebsiella ozaenae</i>	*	-	-	-	-	-	-
<i>Klebsiella oxytoca</i>	-	-	*	-	-	-	-
<i>Klebsiella</i> sp.	-	*	-	-	-	-	-
<i>Micrococcus</i> sp.	-	-	-	-	*	-	-
<i>Morganella morganii</i>	-	-	*	-	-	-	-
<i>Serratia</i> sp.	-	-	*	-	-	-	-
<i>Serratia marcescens</i>	*	-	*	-	-	-	-
<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	-	-	-	*	-	-	-
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	*	*	-	*	-	*	-
<i>Staphylococcus</i> sp.	-	-	*	-	-	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	*	*	*	-	-	*	*
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	-	-	*	-	-	-	-
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	-	-	*	-	-	-	-
<i>Staphylococcus hominis</i>	-	-	*	-	-	-	-
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	-	-	*	-	-	-	-
<i>Staphylococcus</i> sp. coagulase positivo	-	-	-	-	*	-	-
<i>Staphylococcus</i> sp. coagulase negativo	-	*	-	-	*	-	-

Estafilococo não produtor de collagenase	*	-	-	-	-	-	-
<i>Ochrobacrum anthropi</i>	-	-	-	*	-	-	-
<i>Oligella urethralis</i>	-	-	-	*	-	-	-
Organismos patogênicos	-	-	-	-	-	-	*
<i>Providencia alcalifaciens</i>	-	-	*	-	-	-	-
<i>Proteus mirabilis</i>	-	-	*	-	-	-	-
<i>Proteus vulgaris</i>	-	-	*	-	-	-	-
<i>Pseudomonas sp.</i>	-	-	*	-	-	-	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	*	*	*	-	-	-	*
<i>Pseudomonas aureofaciens</i>	-	-	-	*	-	-	-
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	-	*	-	*	-	-	-
<i>Pseudomonas putida</i>	-	*	-	-	-	-	-
<i>Pseudomonas vesicularis</i>	-	-	-	*	-	-	-
Leveduras	*	*	-	-	*	-	*
Fungos filamentosos	-	-	-	-	*	-	-

Notas: a, Bactérias gram negativas resistentes à Colistina;

b, *Staphylococcus aureus* suscetível à Meticilina;

Gram -, Gram negativo;

Gram +, Gram positivo.

Tabela 1 – Levantamento dos micro-organismos isolados de nebulizadores nas publicações analisadas.

Fonte: A autora.

DISCUSSÃO

A evidência de contaminação dos nebulizadores e o isolamento de amplo espectro de micro-organismos observados em todos os artigos que realizaram análises microbiológicas nos permite inferir que os micro-organismos são facilmente disseminados por meio dos nebulizadores. Além disso, a associação entre os micro-organismos isolados no nebulizador e micro-organismos isolados de amostras do paciente demonstra a importância do processamento do dispositivo a cada uso visto que existe a possibilidade de recontaminação ou contaminação de outro paciente, caso não haja processamento ou este seja realizado de maneira inadequada.

Entende-se por processamento de produtos para saúde, a soma de intervenções referentes às etapas de pré-limpeza, recepção, limpeza, secagem, verificação da função e integridade, preparo, desinfecção/esterilização, armazenamento e distribuição dos dispositivos.¹⁷

Neste sentido, a observação dos autores quanto à realização de variadas técnicas de limpeza e desinfecção, variação no tempo de uso, variações na frequência de processamento, armazenamento e secagem inadequados, e o processamento por diferentes profissionais, evidencia o papel desses fatores na contaminação dos nebulizadores.

Segundo a RDC nº15 (2012) que “Dispõe sobre os requisitos de boas práticas para o processamento de produtos para saúde e dá outras providências”, a limpeza é a ação de remover sujidades e reduzir a carga microbiana por meio da utilização de água, detergentes, produtos e acessórios, sob ação mecânica, nas superfícies interna e externa dos dispositivos, objetivando a segurança do produto para manuseio dos profissionais e para a etapa de desinfecção ou esterilização. A não realização da limpeza pode acarretar em menor eficiência da desinfecção ou esterilização, dependentes da contaminação inicial do dispositivo, que é reduzida com a aplicação de força mecânica durante o processo de limpeza.¹

É recomendado que os produtos para saúde classificados como semicríticos e utilizados na assistência ventilatória sejam impostos a limpeza e, no mínimo, à desinfecção de nível intermediário antes do

uso por outro paciente.¹⁷ Apesar de não apresentar sujidade aparente, os nebulizadores podem apresentar resquícios de matéria orgânica e, portanto, estarem colonizados.¹ Deste modo, a não realização da desinfecção dos nebulizadores após o processo de limpeza pode ser considerado um fator relevante para a contaminação destes e consequente ocorrência de infecções.

Conforme relatado acima, os nebulizadores devem ser processados antes do uso por outro paciente.¹⁷ No entanto, com relação ao uso do nebulizador domiciliar, não foi encontrado manual técnico ou resolução que disponha a frequência com que deva ser realizado o processamento. Apesar disso, os achados desta revisão com relação à contaminação dos nebulizadores por micro-organismos encontrados em amostras do paciente nos permite constatar que o processamento a cada uso é a forma mais adequada de se obter segurança microbiológica.

O tempo de uso dos nebulizadores por pacientes foi relatado pelos autores como variável. Não foi encontrado material técnico que contenha recomendações sobre o tempo de uso dos dispositivos. Contudo, considerando que os nebulizadores são, em sua grande maioria, constituídos de material plástico, o uso por tempo prolongado pode levar a ocorrência de fissuras no dispositivo, o que poderia dificultar o processamento de maneira adequada e até comprometer o seu funcionamento.⁷

Quanto ao armazenamento dos nebulizadores, as recomendações requerem que o local seja limpo e seco, exclusivo, de acesso restrito, com prateleiras produzidas em material impermeável e que suporte limpeza úmida, e o uso de produtos saneantes. Os dispositivos desinfetados/esterilizados devem estar contidos em embalagens que garantam a manutenção do seu estado microbiológico e seu transporte de forma asséptica.¹⁷ O processo de armazenamento dos nebulizadores possui grande relevância devido à possibilidade de recontaminação após a desinfecção. De todo modo, mesmo que esta seja realizada de maneira eficiente é preciso que toda a cadeia de processos seja apropriada para garantir a segurança microbiológica do dispositivo.

Com relação à secagem, recomenda-se o uso de pano limpo e seco, ou secadoras de ar quente/frio, ou estufas, ou ar comprimido me-

dicinal.³ Ressaltamos que a etapa de secagem deve anteceder o processo de desinfecção visando identificar possíveis falhas ocorridas durante a limpeza e defeitos físicos presentes nos dispositivos.¹ Além disso, a presença de água nos nebulizadores pode levar a uma diluição do agente desinfetante e ocasionar em falha na desinfecção.¹⁶

No que diz respeito à preocupação dos autores quanto à realização do processamento dos dispositivos por diferentes profissionais, a RDC nº15 (2012) determina que todas as etapas do processamento sejam realizadas por profissionais cujas ações sejam regimentadas pelos seus respectivos conselhos de classe. A resolução não menciona se cada etapa deve ser iniciada e finalizada por um único profissional, porém estabelece a existência de um sistema de registro do monitoramento e controle da desinfecção de forma a permitir a rastreabilidade do processo.¹⁷

Sabe-se que a padronização de métodos de limpeza e desinfecção é de suma importância para garantir segurança e qualidade no uso de nebulizadores.¹¹ Este fato corrobora com os achados de alguns estudos que apontam redução da contaminação dos nebulizadores após instruções padronizadas nas técnicas de limpeza e desinfecção^{8,12} e a constatação da significativa participação do profissional de saúde na educação do paciente.⁸

CONCLUSÃO

Esta pesquisa nos permite concluir que os nebulizadores são fontes potenciais de infecção quando não processados de maneira apropriada. As publicações analisadas nos permitiram observar diversos fatores que facilitam esta ocorrência além da diversidade de micro-organismos que têm sido isolados dos nebulizadores, proporcionando maiores esclarecimentos acerca da importância da higienização destes dispositivos.

Constatamos que a maioria das publicações avaliou nebulizadores de uso domiciliar e poucas avaliaram os nebulizadores de uso hospitalar. Acreditamos que intervenções poderiam ser realizadas com êxito se novos estudos fossem realizados em âmbito hospitalar e, com a maior compreensão dos profissionais acerca do seu papel no serviço

oferecido ao paciente haveria, como consequência, melhoria das técnicas realizadas em domicílio.

REFERÊNCIAS

15. ANDERS, P.S.; TIPPLE A.F.; PIMENTA, F.C. Kits para aerossol em um serviço de saúde: uma análise microbiológica após reprocessamento. **Rev Esc Enferm USP**. 2008; 42 (2):276-81.
16. BALTHAZAR, M.B.; SANTOS, B.M. A Desinfecção de nebulizadores em uma unidade básica de saúde de Ribeirão Preto. **Rev Esc Enf USP**. 1997; 31(1): 23-35.
6. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Medidas de Prevenção de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde**. Brasília: ANVISA, 2017.
17. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC n. 15**, de 15 de março de 2012 – Dispõe sobre requisitos de boas práticas para o processamento de produtos para saúde e dá outras providências [Internet]. 2012. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saude-legis/anvisa/2012/rdc0015_15_03_2012.html>. Acesso em: 1º maio 2018.
3. Brasil. Ministério da Saúde. **Manual de reprocessamento de artigos e superfícies em estabelecimentos de saúde**. 2. ed. Brasília (DF), 1994.
7. BRZEZINSKI, L.X.; RIEDI, C.A.; KUSSEK, P.; DE SOUZA, H.H.; ROSÁRIO, N. Nebulizadores: fonte de contaminação bacteriana em pacientes com fibrose cística?. **J Bras Pneumol**. 2011; 37 (3): 341-7.
8. DELLA ZUANA, A.; GARCIA, D.O.; JULIANI, R.C.; DA SILVA FILHO, L.V. Efeito de um programa de educação para cuidadores e pacientes com fibrose cística na contaminação de nebulizadores de uso domiciliar. **J Bras Pneumol**. 2014; 40 (2):119-127.
9. GAETTI-JARDIM JUNIOR, E.; GAETTI-JARDIM, E.C.; SCHWEITZER, C.M.; GOMES, A.H.; OLIVEIRA, K.L.; SANGALLI, J. et al. Nebulizadores e a Possibilidade de Transmissão de Microrganismos Superinfetantes e Oportunistas. **Rev Bras Ci Saúde**. 2009; 13 (2):35-42.
1. GRIEP, R.; PICOLLI, M. Validação dos processos de limpeza e desinfecção de artigos de inaloterapia e oxigenoterapia. **Cogitare Enferm**. 2002; 7 (2): 65-73.
10. HUTCHINSON, G.R.; PARKER, S.; PRYOR, J.A.; DUNCAN-SKINGLE, F.; HOFFMAN, P.N.; HODSON, M.E. et al. Home-Use Nebulizers: a Potential Primary Source of Burkholderia cepacia and Other Colistin-Resistant, Gram-Negative Bacteria in Patients with Cystic Fibrosis. **J Clin Microbiol**. 1996; 34 (3): 584-7.
11. LESTER, M.K.; FLUME, P.A.; GRAY, S.L.; ANDERSON, D.; BOWMAN, C.M. Nebulizer Use and Maintenance by Cystic Fibrosis Patients: A Survey Study. **Resp Care**. 2004; 49 (12): 1504-8.
2. MEDEIROS, A.C.; AIRES NETO, T.; DANTAS FILHO, A.M.; PINTO JUNIOR, F.E.; UCHÔA, R.A.; DE CARVALHO, M.R. Infecção hospitalar em pacientes cirúrgicos de hospital universitário. **Acta Cir Bras**. 2003; 18 (Supl. 1): 15-18.
14. O'MALLEY, C.A.; VANDEN BRANDEN, S.L.; ZHENG, X.T.; POLITO, A.M.; MCCOLLEY, S.A. A day in the life of a nebulizer: surveillance for bacterial growth in nebuliz-

er equipment of children with cystic fibrosis in the hospital setting. **Respir Care**. 2007; 52 (3):258-62.

12. REYCHLER, G.; LEONARD, A.; VAN OSSEL, C.; GODDING, V.; GIGI, J.; SIMON, A. et al. Impact of hypochlorite-based disinfection on bacterial contamination of cystic fibrosis patients' home-nebulisers. **J Hosp Infect**. 2009; 72: 351-7.

4. RUTALA, W.A.; WEBER, D.J. Desinfection and Sterilization: an overview. **Am J Infect Control**. [Internet]. 2013. 41: S2-S5. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2012.11.005>. Acesso em: 15 abr. 2018.

5. SCHMITZ, E.M. Inaloterapia: fundamentos para atuação da enfermagem pediátrica. In: SCHMITZ, E.M.R. (Org.). **A enfermagem em pediatria e puericultura**. 2. Ed. São Paulo: Atheneu, 2000. 311-22.

13. VASSAL, S.; TAAMMA, R.; MARTY, N.; SARDET, A.; BRÉMONT, F.; DALPHIN, M.L. et al. Microbiologic contamination study of nebulizers after aerosol therapy in patients with cystic fibrosis. **Am J Infect Control**. 2000; 28 (5): 347-51.

AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE DO TRATAMENTO COM ANTIVIRAIS PARA INTERNAÇÕES POR SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE

Kamilla Lelis Rodrigues de Araujo¹, Stefany Martins Silva¹, Yves Mauro Fernandes Ternes².

1. Programa de Pós-graduação de Assistência e Avaliação em Saúde, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Goiás.
 2. Departamento de Saúde Coletiva, Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, Universidade Federal de Goiás.
- E-mail para correspondência: yvesmauro@gmail.com

RESUMO

Introdução: A Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) é uma infecção que acomete o trato respiratório e provoca grandes complicações para o paciente, podendo evoluir para pneumonia e até mesmo óbito, se o tratamento preconizado não for instituído no tempo oportuno. Os principais agentes farmacológicos indicados para o tratamento oferecem grandes benefícios se iniciados precocemente. **Objetivo:** Avaliar a efetividade dos medicamentos antivirais usados no tratamento de pacientes hospitalizados por SRAG. **Metodologia:** Estudo será de uma revisão bibliografia da literatura. A busca dos dados ocorreu em bibliotecas virtuais de saúde como BVS e PUBMED, além de pesquisa em *guidelines* da Organização Mundial de Saúde, Organização Pan-Americana da Saúde e Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos. **Resultados:** A efetividade do uso da medicação é comprovada através de estudos clínicos, que mostram seus benefícios. Dessa forma, o tratamento com os antivirais mostrou-se benéfico para

pacientes que apresentaram SRAG, principalmente quando iniciado em até 48 horas do início dos sintomas, ao reduzirem os sintomas, as taxas de mortalidade e o tempo de internação hospitalar, com evidências de contribuir na melhora clínica do paciente.

Palavras-chave: Síndrome Respiratória Aguda Grave. Influenza. Tratamento. Oseltamivir.

INTRODUÇÃO

A Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) é uma doença infecto contagiosa transmitida pela via respiratória e pelo contato com secreções. Dentre os diversos agentes etiológicos associados, merece destaque o vírus influenza, sendo descritos na literatura os tipos A, B e C de circulação entre humanos. O vírus influenza A e B são responsáveis por epidemias sazonais, sendo o vírus influenza A responsável pelas grandes pandemias¹.

Segundo o Ministério da Saúde (MS), a SRAG é caracterizada como um quadro de febre de início súbito, acompanhada de tosse ou dor de garganta e pelo menos um dos seguintes sintomas: cefaleia, mialgia ou artralgia. São sinais de agravamento o aparecimento de dispneia ou taquipneia ou hipoxemia – $SpO_2 < 95\%$, sinais de desconforto respiratório ou aumento da frequência respiratória, exacerbação de doenças pré-existentes, hipotensão em relação à pressão arterial habitual do paciente. Em crianças, observa-se também, batimentos de asa de nariz, cianose, tiragem intercostal, desidratação e inapetência².

O modo de transmissão mais comum é a direta (pessoa a pessoa), por meio de pequenas gotículas de aerossol (>5 milimicras de diâmetro), expelidas pelo indivíduo infectado com o vírus influenza, a pessoas suscetíveis, ao falar, espirrar e tossir. Também pode ocorrer transmissão pelo ar, pela inalação de pequenas partículas residuais, que podem ser levadas a distâncias maiores que um metro³.

É crescente o número de casos de hospitalização por SRAG a cada ano e, dependendo do vírus em circulação, o nível de imunidade da população e a efetividade da vacina contra o vírus da influenza⁴.

O uso de antivirais tem como principal efeito prevenir as complicações e evolução da doença, das que merecem maior atenção são pneumonia bacteriana, desidratação, piora de doenças crônicas, como insuficiência cardíaca, asma ou diabetes, pneumonia primária por Influenza². Pesquisas relatam que o uso dos antivirais podem provocar efeitos adversos, com sintomas como náuseas e vômitos, mas também pode ocorrer diarreia, cefaleia, tosse, tontura, dor de garganta, reações alérgicas, como edema de face e de orofaringe. Para os pacientes que vomitam até uma hora após a ingestão do medicamento, é recomendado que seja administrada uma dose adicional^{6,7}.

ANTIVIRAIS RECOMENDADOS PARA TRATAMENTO

Conforme recomendações do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC/EUA) existem três medicamentos antivirais aprovados pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para tratamento da gripe nos Estados Unidos: Oseltamivir (Tamiflu®), Zanamivir (Relenza®) e Peramivir (Rapivab®)⁵. Essa classe de medicamentos são inibidores de neuraminidase (NA). As neuraminidases são responsáveis por infectar células com o vírus da gripe. Essa enzima permite a entrada de vírus em células não infectadas, como também é responsável pela liberação de partículas de vírus recém formados e sua infecção no organismo. O Oseltamivir inibe a ação da NA, que são glicoproteínas encontradas na superfície do vírion, inibindo sua replicação².

O manual do Ministério da Saúde, Protocolo de Tratamento da Influenza, recomenda para o tratamento os antivirais fosfato de Oseltamivir (Tamiflu®) e Zanamivir (Relenza®). O Oseltamivir é a droga de escolha, sendo indicada na dose de 75 mg, duas vezes ao dia, por cinco dias. O Zanamivir se apresenta em forma de pó e deve ser inalado, em uma dose de 10 mg, duas vezes ao dia, durante cinco dias². O Zanamivir deve ser usado quando houver intolerância gastrointestinal, intolerância ou alergia ao Oseltamivir. O Oseltamivir está disponível na forma de pílula ou suspensão líquida. Relenza® está indicado para o tratamento precoce da gripe em pessoas acima de sete anos de vida.

Rapivab® é indicado para administração por via intravenosa em dose única; recomendado para tratamento em pessoas acima de dois anos de idade. Pessoas com condições clínicas especiais, como insuficiência renal, transplantados, podem precisar de tratamento antiviral por mais de cinco dias. Esses medicamentos são indicados para tratamento precoce, preferencialmente nas primeiras 48h de início de sintomas da gripe⁵.

EFETIVIDADE DO USO DO ANTIVIRAL

O tratamento com o antiviral, principalmente o Oseltamivir e o Zanamivir, reduzem as complicações da doença. Quando iniciado em até 48 horas do início dos sintomas, reduzem o tempo de internação em dias. Seu uso pode ser eficaz na redução da morbidade e mortalidade em pacientes hospitalizados, mesmo se o tratamento não for iniciado até 48 horas após o início da doença⁸.

Em dois hospitais públicos da cidade de Hong Kong, entre os anos de 2007 e 2008, analisou-se as taxas de cura e óbito em pacientes que fizeram uso do Oseltamivir, com a população composta por pacientes com idade entre 18 e 70 anos, sendo a maioria do sexo masculino, que apresentaram a infecção pelo vírus da Influenza A H1N1 pdm2009. Foi visto que pacientes que receberam o tratamento em até 48 horas do início dos sintomas, apresentaram menor taxa de mortalidade, 5,2% evoluiu para morte, em comparação com os que receberam tratamento mais tardio, trazendo as vantagens de se iniciar o tratamento o mais precocemente¹⁷.

Através do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), do Estado do Paraná, onde se utilizou como fonte de informação o registro de casos de Influenza Pandêmica A (H1N1) 2009, de pacientes que apresentaram infecção pelo vírus, mostrou que pacientes tratados com o Oseltamivir apresentaram redução na duração da replicação viral e do período de transmissibilidade do vírus, redução de complicações e de hospitalizações, além de diminuir as infecções respiratórias agudas. Foi visto que a taxa de óbito, 11% do total dos casos, foi maior em pacientes que apresentavam comorbidades associadas à infec-

ção pela influenza como cardiopatias, nefropatias, tabagismo, diabetes, obesidade e, estes pacientes apresentaram maior proporção de óbitos do que de cura. Em relação ao início do tratamento, quanto mais precocemente iniciado o uso da medicação, menor a ocorrência de infecções secundárias e óbito⁹.

A efetividade do uso dos antivirais também é comprovada quando usados para quimioprofilaxia em pacientes que tiveram contato com pessoas portadoras do vírus Influenza, profissionais de saúde que não fizeram o uso recomendado de Equipamentos de Proteção Individual (EPIs) durante a assistência prestada à pessoas suspeitas ou comprovadas ao vírus, como em pessoas não imunizadas contra o vírus Influenza¹⁰.

Abaixo, apresenta-se um quadro que evidencia estudos que comprovam a efetividade do uso da medicação (quadro 1).

AUTOR	ANTIVIRAL	DESENHO DO ESTUDO	MEDIDA DE ASSOCIAÇÃO	EFETIVIDADE
Adisasmito 2010	Oseltamivir	Revisão Sistemática	RR 0,34 (IC95%, 0,34 a 0,77)	Redução de 49% na mortalidade.
Lee 2010	Oseltamivir	Coorte	RR 0,27 (IC95%, 0,13 a 0,55)	Redução da mortalidade e melhora clínica.
Hurt 2016	Oseltamivir	Estudo observacional	IC95%, 0,19 a 0,83	Diminui o risco de hospitalização e infecção do trato respiratório inferior.
Canadell 2014	Oseltamivir	Estudo prospectivo observacional	Não aplica	Redução de 50% na mortalidade.
Muthuri 2013	Oseltamivir Zanamivir Peramivir	Revisão Sistemática	OR 0,72 (IC95%, 0,51-1,01)	Redução de sintomas graves com o tratamento iniciado precocemente.
Muthuri 2014	Oseltamivir Zanamivir Peramivir	Revisão Sistemática	OR 0,81 (IC95%, 0,70 a 0,93)	Diminuição no risco de mortalidade, de complicações e tempo de internação.
Chaves 2015	Oseltamivir Zanamivir Peramivir	Estudo prospectivo	OR 1,81 (IC95%, 0,17, 0,85)	Redução no tempo de hospitalização.
Amarelle 2016	Oseltamivir Zanamivir Peramivir	Revisão Sistemática	Não aplica	Redução da mortalidade e dos sintomas de 6 a 7 dias em adultos e crianças saudáveis.

Quadro1. Efetividade do uso dos antivirais na evolução clínica de pacientes com SRAG.

RESISTÊNCIA ANTIVIRAL

Os vírus da influenza possuem a capacidade de mutação antigênica de suas proteínas. Essas mutações envolvem alterações nas proteínas de superfícies, as neuraminidases. O que, durante a replicação viral, leva ao surgimento de vírus com composição genética diferente dos já existentes, produzindo vírus resistentes aos medicamentos antivirais recomendados para tratamento da influenza. Com a resistência antiviral os medicamentos usados são menos eficazes ou não são eficazes no tratamento ou prevenção de doenças com esse vírus¹¹.

Foi identificado episódios de vírus H1N1 resistentes ao Oseltamivir durante a epidemia de 2009. Foi observado maior desenvolvimento de resistência ao Oseltamivir entre as infecções pelo vírus influenza A (H1N1) quando comparados com os vírus da influenza A (H3N2) ou B. A maior parte de casos de resistência estão associados à mutação H275Y na NA, onde ocorre substituição da tirosina na NA, levando ao surgimento de um vírus diferente de outros vírus já existentes¹³.

A resistência aos agentes antivirais disponíveis para uso entre algumas cepas de vírus influenza circulantes resultam em prejuízos nas recomendações de tratamento¹⁰. Dessa forma, uma pandemia causada por um vírus influenza resistente a inibidores da neuraminidase é uma séria ameaça para a saúde pública¹².

CONCLUSÃO

Foi visto que o tratamento com os antivirais, sobretudo o Oseltamivir, apresenta-se efetivo, em comparação com os pacientes que não receberam tratamento. O uso se mostrou benéfico para pacientes que apresentaram SRAG, ao reduzirem os sintomas, as taxas de mortalidade e o tempo de internação hospitalar, além de estar associado à redução da mortalidade.

Seu uso também é comprovado quando usado para quimioprofilaxia em pessoas que apresentam risco elevado de adquirirem a doença devido o contato com pessoas portadoras ou suspeitas para SRAG. Da mesma forma, esses medicamentos diminuem o surgimento de novos

vírus resistentes aos medicamentos atualmente disponíveis para uso. Assim, sua efetividade é comprovada através dos estudos, com evidências de contribuir na melhora clínica do paciente e diminuição do risco de desenvolvimento da doença.

REFERÊNCIAS

1. Adisasmito W, Chan PK, Lee N, Oner AF, Gasimov V, Aghayev F, et al. Effectiveness of antiviral treatment in human influenza A(H5N1) infections: Analysis of a Global Patient Registry. *J Infect Dis.* 2010;202:1154–60.
2. Amarelle L, Lecuona E, Sznajder JI. Tratamiento antigripal: fármacos actualmente utilizados y nuevos agentes em desarrollo. *ArchBronconeumol.* 2016;53:19–26.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de tratamento de *Influenza*: 2017 [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2018.
4. Canadell L, Martín-Loeché I, Díaz E, Treffer S, Grau S, Yebenes JC, Almirall J, Olona M, Sureda F, Blaque J, Rodríguez A. Grado de adherencia AL tratamiento antivirico recomendado durante la pandemia y período pospandémico de gripe A (H1N1)pdm09 en 148 unidades de cuidados intensivos españolas. *Med Intensiva.* 2015;39(4):222---233
5. CDC - CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD). U.S. Department of Health & Human Services. Atlanta, GA. USA. January 24, 2018.
6. Chaves SS, Perez A, Miller. Impact of prompt influenza antiviral treatment on extended care needs after influenza hospitalization among community-dwelling older adults. *Clin Infect Dis.* 2015; 61:1807–14.
7. Costa LMC, Merchan-Hamann E. Pandemias de influenza e a estrutura sanitária brasileira: breve histórico e caracterização dos cenários. *RevPan-AmazSaude.* 7(1):11-25. 2016.
8. Departamento de Vigilância Epidemiológica, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. Influenza. In: Departamento de Vigilância Epidemiológica, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde, organizador. Guia de vigilância epidemiológica. 7a Ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.
9. Fiore AE, Alicia Fry A, Shay D, Gubareva L, Bresee JS, Uyeki TM. Antiviral Agents for the Treatment and Chemoprophylaxis of Influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practic. 2011.
10. Hurt AC, Kelly H. Debate regarding oseltamivir use for seasonal and pandemic influenza. *Emerg Infect Dis.* 2016;22(6):949–55.
11. Jefferson T, Jones M, Doshi P, Spencer EA, Onakpoya I, Heneghan CJ. Oseltamivir for influenza in adults and children: Systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ.* 2014;348:g2545.
12. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, Thompson MJ, Spencer EA,

Onakpoya IJ, Mahtani KR, Nunan D, Howick J, Heneghan CJ. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in adults and children (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014.

13. Jefferson T, Jones M, Doshi P, del Mar C. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2009;339: 5106.

14. Jefferson T, Jones M, Doshi P, del Mar C, Dooley L, Foxlee R. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults: A Cochrane review 2009. *Health Technol Assess*. 2010;14:355-458.

15. Josef D, Järhult. Environmental resistance development to influenza antivirals: a case exemplifying the need for a multidisciplinary. One Health approach including physicians. *Acta Vet Scan*. 2018

16. Lee N, Choi KW, Chan PK, Hui DS, Lui GC, Wong BC, et al. Outcomes of adults hospitalized with severe influenza. *Thorax*. 2010;65:510-5.

17. Lenzi L, Silva RL, Mello AM, Grochowski MH, Pontarolo R. Fatores relacionados ao óbito pela Influenza Pandêmica A (H1N1) 2009 em pacientes tratados com Oseltamivir. *Revista Brasileira de Enfermagem*. 2013 set-out; 66(5): 715-21.

18. Muthuri SG, Venkatesan S, Myles P. Consortium Investigators. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med*. 2014; 2:395-404.

19. Muthuri SG, Myles PR, Venkatesan S, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam JS. Impact of neuraminidase inhibitor treatment on outcomes of public health importance during the 2009-2010 influenza A(H1N1) pandemic: a systematic review and meta-analysis in hospitalized patients. *J Infect Dis* 2013; 207: 553-63.

20. Lee N, Choi KW, Chan PK, Hui DS, Lui GC, Wong BC, et al. Outcomes of adults hospitalized with severe influenza. *Thorax*. 2010;65:510-5.

21. Lenzi L. Avaliação da efetividade do oseltamivir no tratamento da Nova Influenza A (H1N1). Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná. Curitiba, 2011.

22. Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR, Leonardi-Bee J, Al Khuwaitir TS, Al Mamun A, et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med*. 2014;2:395-404.

23. Ramirez J, Wiemken PPT, Chaves SS, Fry AM. A Randomized Study Evaluating the Effectiveness of Oseltamivir Initiated at the Time of Hospital Admission in Adults Hospitalized With Influenza-A Associated Lower Respiratory Tract Infections. *Clinical Infectious Diseases*. 2018;XX(00):1-7

OXIGENOTERAPIA DOMICILIAR PROLONGADA – CUSTOS BÁSICOS

Lara Cristine Tomazinho de Almeida¹ e Alexander Itria¹

¹Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás
Endereço para correspondência:alexitria@gmail.com

Resumo: A oxigenoterapia domiciliar prolongada (ODP) corresponde à suplementação de uma fração inspiratória de oxigênio maior que o do ar ambiente, por um período superior a 15 horas a fim de melhorar a oxigenação tecidual de pacientes hipoxêmicos além de: melhorar a policitemia secundária, reduzir o trabalho ventilatório, melhorar o metabolismo orgânico, as funções cardiovasculares e muscular sistêmica, o desempenho em testes neuropsicológicos, a capacidade de realização de atividades de vida diária, melhora o sono, associa-se a ganho ponderal, redução do número de internações, melhora a relação ventilação/perfusão e reduz o estresse oxidativo. Após verificada a necessidade de utilização de oxigenoterapia, o médico deve prescrever o fluxo a ser utilizado, indicando a fonte para administração e a interface a ser utilizada. Em 2011 o Ministério da Saúde criou o Programa Melhor em Casa que, dentre outras funções, começou a estabelecer critérios para indicação e admissão de pacientes em programas de oxigenoterapia. Este capítulo tem o objetivo de esclarecer as principais dúvidas da população relacionadas ao fornecimento de ODP através do Sistema Único de Saúde e exemplificar, através do Programa de Oxigenoterapia de uma Secretaria Municipal de Saúde, os principais custos relacionados, mostrando que embora o programa traga diversos benefícios ao seu usuário, tem custo elevado e a hiperóxia também possui efeitos deletérios.

Palavras Chave: oxigenoterapia. custos de cuidados com a saúde. sistema único de saúde.

INTRODUÇÃO

A oxigenoterapia domiciliar prolongada (ODP) corresponde à suplementação de uma fração inspiratória de oxigênio maior que a do ar ambiente, por um período superior a 15 horas a fim de melhorar a oxigenação tecidual de pacientes hipoxêmicos além de: melhorar a policitemia secundária, reduzir o trabalho ventilatório, melhorar o metabolismo orgânico, as funções cardiovasculares e muscular sistêmica, o desempenho em testes neuropsicológicos, a capacidade de realização de atividades de vida diária, melhora o sono, associa-se a ganho ponderal, redução do número de internações, melhora a relação ventilação/perfusão e reduz o estresse oxidativo.^{1,2,3,4,5}

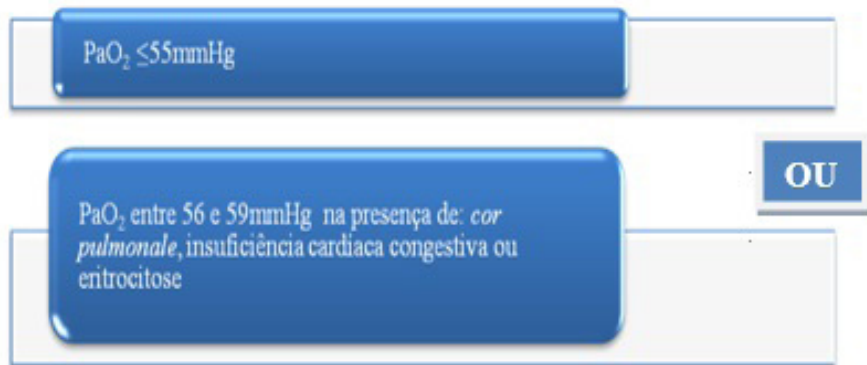


FIGURA 1 – CRITÉRIOS PARA INDICAÇÃO DE ODP

Fonte: Elaborado pelos autores.

Os critérios para indicação de ODP estão descritos na Figura 1:^{1,2,3,6,7}

Após constatada a necessidade de utilização de ODP, o médico deve indicar sua forma de administração, sendo que fatores como segurança, custo, mobilidade e qualidade de vida, devem ser considerados.³

Existem quatro tipos de fontes para administração de O₂ (Figura 2):^{1,3}



FIGURA 2 – TIPOS DE FONTES PARA ADMINISTRAÇÃO DE O₂

Fonte: Elaborado pelos autores.

Após a realização de testes específicos como: gasometria arterial, prova de função pulmonar e oximetria de pulso, o médico deve prescrever qual o fluxo de oxigênio a ser utilizado pelo paciente. Deve ser titulado de forma individual e seu valor deve ser o menor possível para manter uma saturação de pulso maior ou igual a 90% ou PaO₂ entre 60 mmHg e 65mmHg. De acordo com este dado, é prescrita a interface para a utilização da oxigenoterapia.^{1,2,3,6}



FIGURA 3 – INTERFACES USUALMENTE UTILIZADAS PARA ODP

Fonte: Elaborado pelos autores.

Na Figura 3, temos as interfaces usualmente utilizadas para ODP:^{1,3,8}

A partir da publicação da RDC 69, em 1º de Outubro de 2008, o oxigênio medicinal passa a ser considerado um medicamento e as empresas que o fabricam, fracionam, acondicionam, distribuem, transportam ou importam, precisam seguir critérios rígidos de controle e qualidade. É necessário possuir Autorização de Funcionamento e Certificado de Boas Práticas de Fabricação, de acordo com as exigências da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).⁹

Assim como qualquer medicamento, a administração do oxigênio deve ser realizada de forma cautelosa, seguindo rigorosamente a prescrição médica. Sua superdosagem pode ocasionar toxicidade levando a atelectasia absorviva, retenção de CO₂, redução do estímulo respiratório, piora do desequilíbrio ventilação/perfusão, aumento de radicais livres e até insuficiência respiratória.^{1,3}

Por ser um gás altamente comburente, o oxigênio não deve ser utilizado próximo a qualquer fonte de calor ou faísca. É de suma importância que o paciente usuário de oxigenoterapia que se mantenha com hábito de fumar, seja alertado quanto aos riscos e encorajado a abandonar o tabagismo.^{1,3}

A ODP traz diversos benefícios aos pacientes que necessitam de suplementação complementar de O_2 . Contudo, sabe-se que seu custo é elevado e está diretamente relacionando a fonte de administração de O_2 .^{5,8}

Em 2011, o Ministério da Saúde criou o Programa Melhor em Casa que oferece vários serviços e tecnologias em saúde, como por exemplo, a ODP, aos pacientes que apresentam doenças crônicas com dificuldade de locomoção.¹⁰

O fornecimento da ODP é dever dos municípios e, por este motivo, ressalta-se a necessidade do levantamento dos gastos financeiros. A gestão dos custos vinculados às tecnologias em saúde é extremamente valorosa para os sistemas de informação, a fim de auxiliar os gestores na tomada de decisão.^{5,11}

Em 2013, o Ministério da Saúde brasileiro lançou o 2º Volume do Caderno de Atenção Domiciliar, onde foram descritos os critérios para admissão em Programas de Oxigenoterapia Domiciliar do SUS, a saber⁷:

- Laudo emitido por médico com solicitação de ODP, contendo a doença de base, medicamentos em uso, resultado da gasometria arterial, data da última internação, prescrição com o fluxo de oxigênio adequado, fonte de utilização de oxigênio e interface a ser utilizada para a administração;
- Exames complementares: gasometria arterial recente ou, na ausência desta, oximetria de pulso (SpO_2 menor ou igual a 88% em repouso e SpO_2 menor ou igual a 88% após teste de esforço);
- Exame radiológico de tórax atualizado; Hematócrito: se necessário, eletrocardiograma ou ecocardiograma atualizados (para avaliar sinais de *cor pulmonale*);
- Documentos pessoais: RG, CPF, Cartão SUS e comprovante de endereço do paciente e RG e CPF do responsável.
- Termo de compromisso e adesão ao Programa de Oxigenoterapia Domiciliar assinado pelo paciente ou responsável legal.
- Situação domiciliar que ofereça mínimas condições para

o bom funcionamento dos equipamentos e que possibilite sua manutenção.

Embora existam manuais que tratam dos critérios clínicos para indicação e admissão em Programa de Oxigenoterapia, nem todos os municípios seguem as recomendações descritas. Neste caderno é ainda descrito que a fonte primária para a administração de O₂, deve ser o concentrador de oxigênio, por possuir baixo custo, ser conveniente para uso domiciliar, ser seguro e ter baixo peso, no entanto, vê-se que alguns municípios ainda mantêm seus pacientes em cilindros de oxigênio.^{5,7,8}

Este capítulo tem o intuito de esclarecer as principais dúvidas da população sobre a utilização de oxigenoterapia domiciliar e conscientizá-la sobre os custos envolvidos, para que esta terapia que alcança cada vez mais pessoas, seja usada de forma criteriosa e consciente.

Metodologia

Para a fundamentação teórica do estudo foi realizada revisão narrativa da literatura através das bases de dados Pubmed, Bireme e Google Scholar. Foram utilizados os descritores: oxigenoterapia, custos de cuidados da saúde, sistema único de saúde.

Para a obtenção dos dados estimados relacionados a custos, foi avaliado o Programa de Oxigenoterapia ofertado pela Secretaria Municipal de Saúde, da cidade de Goiânia. Os dados foram obtidos através dos valores de contrato atuais da Secretaria Municipal de Saúde com a empresa terceira, responsável pelo fornecimento de ODP a seus pacientes, e através da ata de realização do processo licitatório. Ambos os dados estão disponíveis para consulta no Portal da Transparência do município.

Vale ressaltar que os valores serão estimados, a título de conhecimento, uma vez que para se ter valores reais, deveríamos considerar outros fatores que não serão inclusos neste capítulo.

Foram expostos os valores do contrato anual e de locação mensal para um paciente, considerando que, de acordo com o Edital de Licitação os pacientes contemplados têm direito aos seguintes kits:¹²

- Item 1 - Concentrador de oxigênio (até 5l/min) + cilindro de oxigênio de *backup* (de 4 a 8m³) + cilindro de transporte (1m³ em alumínio) ou;
- Item 2 - Concentrador de oxigênio (até 8l/min) + cilindro de oxigênio de *backup* (de 4 a 8m³) + cilindro de transporte (1m³ em alumínio) ou;
- Item 3 - Concentrador portátil de oxigênio (até 3l/min).

Os kits ofertados possuem diferentes valores de locação, por este motivo, consideramos para este capítulo o valor do kit com concentrador de oxigênio para até 5l/min, pois este abrange a maior quantidade de pacientes (500 unidades).

Resultados

O Termo de Homologação do Pregão Eletrônico, realizado em 2017 cujo objeto era: Contratação de empresa especializada para prestação de serviços de locação de kits de apoio respiratório domiciliar, incluindo manutenção técnica preventiva e corretiva, recarga de cilindros e fornecimento de gás oxigênio e que tem vigência até 26/12/2018, podendo ser prorrogado por iguais períodos de acordo com a Lei nº 8666/93, nos fornece os seguintes dados:

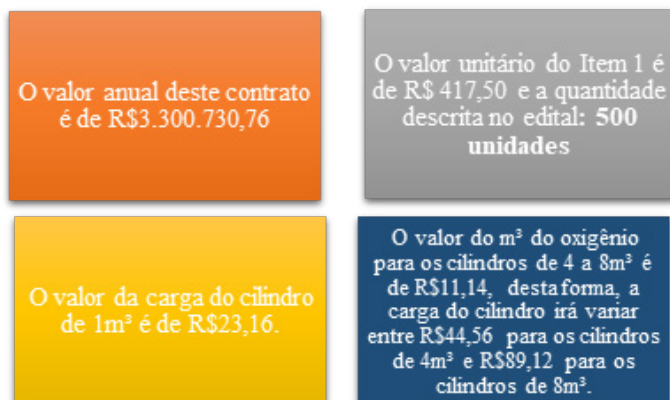


FIGURA 4 – DADOS DO TERMO DE HOMOLOGAÇÃO DO PREGÃO ELETRÔNICO

Fonte: Elaborado pelos autores.

Se adotarmos como padrão para cálculo o kit correspondente ao Item 1 e considerarmos que cada paciente solicite uma recarga do cilindro de *backup* e do cilindro de transporte por mês, teremos o gasto mensal por paciente variando entre R\$485,22 e R\$529,78.

Se multiplicarmos estes valores pela quantidade de pacientes descrita no Edital licitatório, teremos um gasto mensal estimado na ordem de R\$242.610,00 a R\$264.890,00.

Discussão

Ao observarmos os kits aos quais os pacientes atendidos por este programa tem direito, podemos observar que os principais fatores a serem considerados para a definição da fonte para administração de O₂ foram considerados: segurança, custo, mobilidade e qualidade de vida.³ Através do concentrador de oxigênio estacionário, com seu cilindro de *backup*, consegue-se uma fonte segura, de baixo custo e com o cilindro de transporte, mobilidade e qualidade de vida.

É importante ressaltar que embora se diga que o concentrador estacionário de oxigênio tem baixo custo para o município, este possui um

alto consumo de energia elétrica e esta, por sua vez, é paga pelo usuário, o que gera um problema para a aceitação deste item pelas famílias de baixa condição socioeconômica. Pensando nisso, foi estabelecida a Portaria MS/GM nº 630 de 2011 que instituiu a Tarifa Social de Energia Elétrica, beneficiando indivíduos com renda mensal inferior a três salários mínimos. Para serem beneficiados, além da baixa renda, devem possuir doença ou deficiência (física, motora, auditiva, visual, intelectual) cujo tratamento, necessite do uso contínuo de aparelhos, equipamentos ou instrumentos que demandam uso contínuo de energia elétrica.¹⁴

Há poucos estudos brasileiros sobre valores de programas de Oxigenoterapia. Estudo realizado na cidade de Ribeirão Preto (SP), em 2012, avaliou os custos do fornecimento de ODP para 40 pacientes, através do serviço de atenção domiciliar (SAD). Foi encontrado que o gasto mensal para este município foi de R\$19.410,00,⁵ o que corrobora com este estudo, apresentando um valor por paciente bem aproximado.

Estudo desenvolvido com 40 crianças, na cidade de Porto Alegre, estimou que para 16.984 dias de hospitalização o sistema de saúde gastaria R\$186.824,00 com a permanência destes pacientes internados.¹⁵ Se for utilizado este mesmo valor (R\$11,00) e considerado o prazo médio de permanência em ODP de 2 anos, obteremos que com o programa de ODP descrito neste estudo o sistema de saúde economizou algo em torno de R\$3.960.000,00. Este valor deve ser ainda maior, uma vez que o estudo foi publicado em 2011.

A ODP é capaz de mudar a sobrevida de pacientes com hipoxemia crônica. Há ainda poucos estudos relacionados no Brasil, principalmente no que concerne a custos e comparações com a internação hospitalar para este fim. Este capítulo procurou ressaltar a importância desta terapia, mostrando que embora muito benéfica, tem riscos ao paciente e custos elevados, devendo ser utilizada com parcimônia e consciência.

Para conhecer:

<http://www10.goiania.go.gov.br/transweb/>

REFERÊNCIAS

Bartholo TP, Gomes MM, Noronha Filho AJ. DPOC .O impacto da oxigenioterapia domiciliar no tratamento. Pulmão RJ. Atualizações Temáticas 2009;1(1):79-84.

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease GOLD. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease UPDATE 2016. 2016.

Viegas CAA, Adde FV, Paschoal IA, Godoy I, Machado MCLO. Oxigenoterapia domiciliar prolongada. J Pneumol.2000;26:7-12

Davis KJ, Landis SH, Oh Y-M, Mannino DM, Han MK, van der Molen T, et al. Continuing to Confront COPD International Physician Survey: physician knowledge and application of COPD management guidelines in 12 countries. Int. J. Chron. Obstruct.Pulmn.Dis. 2015;10:39-55.

Watanabe CS, Andrade LFC, Silva Neto MQS, Santos SFT, Kawata LS. Oxigenoterapia domiciliar prolongada: perfil dos usuários e custos. Rev.Enfer.da UERJ 2015;23(1):95-101.

Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia no SUS (CONITEC). Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos; 2016.

Ministério da Saúde do Brasil. Melhor em casa - A segurança do hospital no conforto do seu lar. Cad. Atenção Domic. 2013;2:132-138.

Munhoz AS. Aspectos clínicos, laboratoriais e de custos da população de crianças e adolescentes em oxigenoterapia domiciliar acompanhados pelo Instituto da Criança HC-FMUSP [dissertação]. [São Paulo]:Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Mestrado em Ciências, Programa: Pediatria; 2010.90f.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº69, de 1 de outubro de 2008. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Gases Medicinais. Diário Oficial da União, Brasília (DF); 2008 Out 01; Seção 1:38.

Ministério da Saúde. Programa de atenção domiciliar já está presente em 135 municípios [Internet]. [cited 2018 May 18]; Disponível em: <http://www.brasil.gov.br/saude/2013/11/programa-de-atencao-domiciliar-ja-esta-presente-em-135-municipios>

Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica Brasília (Brasil). 2ª edição. Brasília-DF: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia.; 2014.

Secretaria Municipal de Saúde de Goiânia. Pregão Eletrônico 45/2017. Edital de Goiânia, Brasil: Comissão Especial de Licitação. Disponível em: http://www.saude.goiania.go.gov.br/html/servicos/licitacoes/licit_eletronico20171.shtml

Secretaria Municipal de Saúde de Goiânia. Termo de Homologação do Pregão nº45/2017 (Aviso de Resultado). Disponível em: http://www.saude.goiania.go.gov.br/html/servicos/licitacoes/licit_eletronico20171.shtml.

Agência Nacional de Energia Elétrica/Ministério da Saúde . Portaria n.630, de 08 de novembro de 2011. Dispõe sobre a Tarifa Social de Energia Elétrica - TSEE. Diário Oficial da União, n.215, nov 2011;36.

Mocelin HT, Fischer GB, Ranzi LC, Rosa RD, Philomena MR. Oxigenoterapia domiciliar em crianças: relato de sete anos de experiência. J. Pneumol. 2001;27(3):148–52.

NEUTRÓFILO LINFÓCITO *RATIO* E PLAQUETA LINFÓCITO *RATIO*: BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS PREDITORES DE PROGNÓSTICO

*Luiza Monteiro Böer¹, Isabella Junqueira Martins¹,
Valéria Christina de Rezende Féres¹, Keila Correia de Alcântara¹.*

Universidade Federal de Goiás. Faculdade de Farmácia. Programa de Pós-graduação de Assistência e Avaliação em Saúde.
luiza.mboer@gmail.com

RESUMO

O hemograma é o exame clínico que caracteriza qualitativa e quantitativamente os elementos do sangue, definido pelo eritrograma, leucograma e o plaquetograma. O neutrófilo-linfócito *ratio* e plaqueta-linfócito *ratio* são biomarcadores inflamatórios obtidos através da razão das subpopulações de leucócitos e plaquetas na contagem diferencial desse exame. Os *ratios* têm sido descritos na literatura como biomarcadores prognósticos em diversas doenças. O objetivo foi descrever o comportamento do neutrófilo-linfócito *ratio* e plaqueta-linfócito *ratio* nas alterações cardiovasculares e no câncer. Esta é uma revisão narrativa, cuja busca do material científico foi realizada entre os anos 2013 a 2018 nos bancos de dados LILACS, PubMed e SciELO, utilizando as palavras-chave: “neutrophil to lymphocyte ratio” e “platelet to lymphocyte ratio”. Neutrófilo-linfócito *ratio* variou de 2,3 a 5,0 para o câncer e 3,0 a 10,00 para as complicações cardiovasculares. Plaqueta-linfócito *ratio* variou de 116 a 170 para o câncer e 150 a 371,9 para as complicações cardiovasculares. O aumento dos *ratios* têm sido associado com maior

risco de recidiva, complicações no quadro situacional pré e pós-cirúrgico, evolução do quadro para outras doenças, quadros agudos e risco de mortalidade. Estabelecer um único valor de referência parece ser difícil devido a heterogeneidade dos grupos e patologias, porém é um elemento crucial na evolução do quadro clínico. Conclui-se, portanto, que o neutrófilo-linfócito *ratio* e plaqueta-linfócito *ratio* são biomarcadores inflamatórios viáveis para serem incluídos na prática clínica como preditores de prognóstico, tanto no processo de monitoramento quanto para a tomada de decisão terapêutica. Contudo, estudos de coorte devem ser realizados para que seja possível extrapolar estes parâmetros para a prática clínica.

Palavras-chave: Hemograma. Câncer. Doenças cardiovasculares. Neutrophil to lymphocyte ratio. Platelet to lymphocyte ratio.

INTRODUÇÃO

Os neutrófilos são células granulocíticas do sangue com núcleo caracterizado morfológicamente em lobos, correspondendo a aproximadamente metade dos leucócitos circulantes. Estes leucócitos formam a primeira linha de defesa do organismo, variando de 42 a 73% em níveis séricos normais. Os linfócitos representam 21 a 30% dos leucócitos totais e se apresentam como células agranulocíticas, de núcleo arredondado e cromatina condensada. São células que variam em quantidade de acordo com condições fisiológicas, como idade e sexo, e condições patológicas, como estímulo antigênico, alterações benignas e malignas. Já as plaquetas, que variam de 140.000 a 400.000/mm³, são células incompletas importantes no processo de coagulação, formadas apenas por porções do citoplasma das células das quais são originadas, os megacariócitos^{1,2}.

A análise qualitativa, com a identificação dos subtipos celulares e anormalidades morfológicas, e quantitativamente, de acordo com o valor de cada subtipo celular em níveis séricos, são feitas pelo hemograma. Esse é o exame laboratorial mais requerido nas consultas, integrando não apenas a triagem, mas se mostrando indispensável no diagnóstico e monitoramento de diversas doenças³. O neutrófilo linfócito

ratio (NLR) e plaqueta linfócito *ratio* (PLR) estão sendo descritos como parâmetros importantes na avaliação prognóstica em diversas doenças cardiovasculares, neoplasias malignas, doenças virais crônicas e diabetes mellitus^{4,5,6,7}. A razão entre os leucócitos e as plaquetas na caracterização de um parâmetro útil na prática clínica têm sido amplamente descrita na literatura.

METODOLOGIA

Para a busca de artigos científicos utilizou-se os bancos de dados LILACS, PubMed e SciELO, indexados entre os anos de 2013 a 2018. Na primeira etapa de busca foram utilizadas as palavras chave “neutrophil to lymphocyte ratio” e “platelet to lymphocyte ratio”, sendo encontrados nos bancos de dados respectivamente: Lilacs 30 e 8 publicações; PubMed com 3206 e 1297 publicações, e SciELO 35 e 12 publicações. Esta análise inicial buscou identificar diferentes doenças descritas em associação com os *ratios*, priorizando patologias distintas umas das outras. Desse modo, foi possível observar maior acervo bibliográfico no câncer e em complicações cardiovasculares. A partir dessa observação foi possível fazer uma segunda busca mais seletiva. No PubMed, banco que proporcionou o maior acervo bibliográfico, buscou-se as palavras-chave “neutrophil to lymphocyte ratio” e “platelet to lymphocyte ratio” associadas ao “câncer” com 1553 e 658 publicações e “cardiovascular” com 397 e 135 arquivos encontrados, respectivamente.

Os artigos incluídos apresentaram os valores de NLR e/ou PLR para efeito da análise dos *ratios* e sua relação prognóstica com as doenças. Dentre os artigos observados, buscou-se abordar os estudos em diferentes tecidos e órgãos acometimentos, trazendo ao leitor um panorama dos estudos com estes biomarcadores. Foram excluídos os artigos de revisão, relato de caso e aqueles que envolviam estudo animal. Para efeito de uma análise mais criteriosa, 16 artigos foram selecionados ao fim da etapa metodológica (Figura 1).

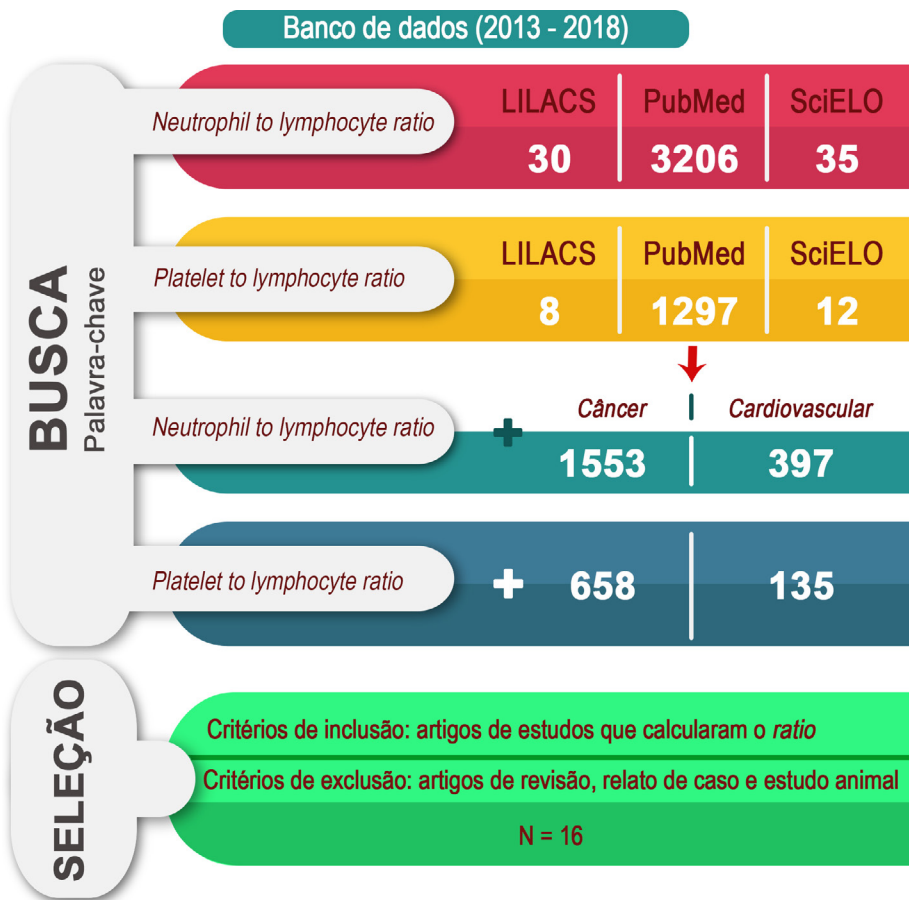


Figura 1. Elementos de busca e seleção para metodologia utilizada. Fonte: Elaborada pelos autores.

RESULTADOS

NLR E PLR NO CÂNCER

Que et al. (2015) por Gonzalez (2010) e Dominguez (2008) demonstraram que o aumento das plaquetas está associado com baixa sobrevida em pacientes com câncer de ovário, pulmão e cólon⁸. Estudo retrospectivo feito em pacientes com câncer de células escamosas na

região de cabeça e pescoço analisados durante um período de 10 anos, observou alto PLR como preditor independente de mortalidade e um valor elevado de NLR como preditor independente de recidiva neste tipo de neoplasia⁹. Yuksel et al. (2016) compararam pacientes com câncer testicular a um grupo controle com varicocele, um processo benigno caracterizado pela dilatação das veias escrotais¹⁰. No grupo com câncer, os pacientes com NLR aumentado obtiveram mau prognóstico e este biomarcador foi considerado um parâmetro útil junto a biomarcadores já instaurados na prática clínica: alfa-fetoproteína, gonadotrofina coriônica humana e lactato desidrogenase¹¹.

Motomura et al. (2013) e Li et al. (2015) observaram as condições de pacientes com carcinoma hepatocelular submetidos a transplantes de fígado, onde os indivíduos com $NLR > 2,3$ e $PLR > 116$ apresentaram maior chance de recidiva após transplante^{12,5}. Li et al. (2015) evidenciou o aumento do NLR e PLR pós-cirúrgico como parâmetros independentes relacionados negativamente com a sobrevida global. O mesmo foi observado em casos pré-cirúrgicos, onde pacientes com câncer gástrico com menor sobrevida apresentaram elevação destes *ratios*. Estes biomarcadores foram relacionados a outros fatores de risco como: idade (> 65 anos), profundidade da lesão, ocorrência de metástase, histórico familiar, invasão e estágio do tumor¹³. Já em pacientes com sarcoma de tecidos moles, além da associação da menor taxa de sobrevida global, pacientes com aumento dos *ratios* apresentaram menor sobrevida também na ausência da doença⁸.

Diversos estudos experimentais estabelecem valores de referência (*cut-off*), em sua grande maioria baseado nas evidências de estudos anteriores. Liu et al. (2018) estabeleceram $NLR > 3$ e $PLR > 160$. Young et al. (2014) e Chen et al. (2015) constataram que o $NLR > 5$ foi um fator indicador de piora no câncer orofaríngeo e colorretal. Contudo, os autores ressaltam que uma validação adicional dos *ratios* é necessária antes de sua incorporação no processo de estratificação prognóstica¹⁴. O quadro 1 reúne as principais conclusões sobre o comportamento do NLR e PLR nas neoplasias citadas.

QUADRO CLÍNICO	PROGNÓSTICO RUIM	AUTOR; ANO
Câncer de células escamosas na região de cabeça e pescoço	Recidiva: NLR 4,2 Mortalidade: NLR $\geq 3,0$ PLR > 170	RASSOULI et al.; 2013
Carcinoma orofaríngeo	NLR > 5 PLR > 150 > 300	YOUNG et al.; 2014
Carcinoma hepatocelular	NLR ≥ 4 NLR $> 2,3$ PLR > 116	MOTOMURA et al.; 2013 LI et al.; 2015
Câncer gástrico	NLR $\geq 2,3$ PLR ≥ 132	DENG et al.; 2015
Sarcoma de tecidos moles	NLR $\geq 2,5$ PLR $\geq 133,9$	QUE et al.; 2015
Câncer colorretal	NLR > 5	CHEN et al.; 2015
Câncer testicular	NLR 3,1	YUKSEL et al.; 2016
Câncer de pulmão	NLR ≥ 3 PLR ≥ 160	LIU et al.; 2018

Quadro 1. Comportamento do NLR e PLR no estado clínico do câncer. Fonte: Elaborado pelos autores.

NLR E PLR NAS COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES

Segundo a Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo (2016), o NLR e o PLR são biomarcadores inflamatórios associados também a desfechos cardiovasculares. Pacientes com síndrome coronariana aguda sem supradesnível do segmento ST que apresentaram NLR aumentado mostraram risco cerca de duas vezes maior em sofrer desfechos ruins, cerca de seis vezes maior de morte, e com a ocorrência de reinfarto e rehospitalização por angina, apresentando-se como um biomarcador preditor de eventos intra-hospitalares¹⁵. Na insuficiência cardíaca com supradesnível do segmento ST, o NLR esteve independentemente associado ao grau de isquemia e apresentou valores maiores em pacientes com morte intra-hospitalar quando comparado aos demais pacientes¹⁶. Durmus et al. (2015) observaram que na insuficiência cardíaca níveis elevados de NLR foram associados a uma maior taxa de mortalidade e altos índices de PLR relacionados a desfechos cardiovasculares ruins⁴.

Na doença arterial coronariana estável (DAC), o NLR foi caracterizado como biomarcador da inflamação sistêmica intimamente relacionado com grau de piora, com *cut-off* de 2,7 e média de 4,4 para

o grupo com maior complexidade da doença¹⁷. Um dos elementos para avaliação prognóstica na DAC é a circulação coronariana colateral, uma mecanismo de angiogênese que o organismo encontra para reestabelecer o aporte sanguíneo na região isquêmica. Níveis elevados de NLR foram caracterizados em pacientes com pouca colateralização coronariana, sendo, portanto um indicador de mau prognóstico¹⁸.

Gary et al. (2013) avaliando pacientes com doença oclusiva arterial periférica, observaram que indivíduos com alto NLR e PLR apresentaram risco aumentado de isquemia crítica dos membros. Estes biomarcadores foram associados com os riscos de amputação, o aumento das plaquetas, viscosidade sanguínea, na aterosclerose e no aumento dos neutrófilos com os processos inflamatórios no leito vascular. Além disto, o PLR se apresentou como um biomarcador importante em prever este tipo de isquemia e infarto¹⁹.

O NLR e o PLR também se mostraram elevados na embolia pulmonar, uma doença tromboembólica que acomete as artérias do pulmão. Nesse estudo houve associação dos *ratios* como preditores de mortalidade a curto prazo, indicando a população de alto risco na doença aguda. Neste estudo os valores de NLR e PLR nos pacientes que vieram a óbito foram os maiores dentre todos os estudos, 10,00 e 371,94, respectivamente²⁰. O quadro 2 resume o comportamento do NLR e PLR em algumas complicações cardiovasculares.

QUADRO CLÍNICO	PROGNÓSTICO RUIM	AUTOR; ANO
Síndrome coronariana aguda sem elevação do segmento ST	NLR > 4,7	SANTOS et al., 2013
Doença arterial oclusiva periférica	NLR >3,9 PLR > 150	GARY et al., 2013
Doença arterial coronariana estável	NLR > 2,7 NLR 4,2	KAYA et al., 2013 AKIN et al., 2015
Insuficiência cardíaca	NLR > 3,0 PLR > 137,3	DURMUS et al., 2015
Insuficiência cardíaca com supradesnível do segmento ST	Morte intra-hospitalar: NLR 6,4	YALCINKAYA et al., 2015
Embolia pulmonar	Morte: NLR 10,0 PLR 371,9	MA et al., 2016

Quadro 2. Comportamento do NLR e PLR no estado clínico das doenças cardiovasculares. Fonte: Elaborado pelos autores.

DISCUSSÃO

Este estudo reuniu 16 trabalhos experimentais que avaliaram o comportamento e estabeleceram os valores predominantes do NLR e PLR nos quadros de mau prognóstico em alguns tipos de câncer e complicações cardiovasculares. Estes parâmetros podem ser utilizados para identificar os estágios de progressão de forma rápida, barata, por meio de um exame comumente realizado: o hemograma. A contagem diferencial é simples e feita rotineiramente no ambiente laboratorial. A análise das células permite definir aspectos qualitativos e quantitativos no exame. Em alguns artigos analisados, o aumento dos neutrófilos e das plaquetas, assim como a diminuição dos linfócitos, foram descritos juntamente com processos fisiológicos envolvidos na variação quantitativa. Dentre os quadros de mau prognóstico descritos, observou-se o risco de recidiva, quadro situacional pré e pós-cirúrgico, indicativo de fatores predisponentes, evolução do quadro para outras doenças, quadros agudos e risco de mortalidade.

Diversos estudos encontraram valores de *cut-off* como um elemento crucial na evolução do quadro clínico. Atualmente estes parâmetros não são utilizados na prática clínica, mas estabelecer pontos de corte é um passo importante para validação e posterior utilização destes biomarcadores. Contudo, estabelecer um ponto de *cut-off* é difícil, devido à variação dos grupos controles, critérios de exclusão, características demográficas e até mesmo a variabilidade inter e intraindividual das populações analisadas. Existem valores de referência para o leucograma fornecidos pelo Programa Nacional de Controle de Qualidade (PNCQ). A partir destes valores, os *ratios* que estariam dentro da normalidade no hemograma seriam de 1,8 a 2,0 para NLR e de 80 a 140 para PLR. Grande parte dos estudos apresentaram *ratios* mais elevados que estas variações, porém nenhum dos estudos analisados utilizou este parâmetro como controle. Contudo, a comparação dos valores observados nos estudos experimentais com os valores de referência do PNCQ auxiliam o leitor e a comunidade científica na análise comparativa dos *ratios*².

Entre os artigos analisados a média e/ou *cut-off* dos valores encontrados de NLR variaram de 2,3 a 5,0 para o câncer e 3,0 a 10,00 para as complicações cardiovasculares. O PLR variou de 116 a 170 para o câncer e 150 a 371,9 para as complicações cardiovasculares. A maioria dos estudos aponta o aumento do NLR caracterizado principalmente pelo quadro de neutrofilia, quando comparado a linfopenia. Estes quadros de neutrofilia na inflamação desencadeiam um processo subsequente de lesão tecidual, dano celular e sinalização pró-inflamatória exacerbada. Em contrapartida, o estado de linfopenia diminui o mecanismo protetor, devido à atividade reguladora da resposta inflamatória que essas células exercem²¹. Dentre as doenças analisadas o aumento do NLR é o biomarcador mais prevalente entre outros *ratios*.

Quando os neutrófilos em muito ultrapassam o número de linfócitos, ocorre um dano vascular resultante da inflamação crônica generalizada, que suporta um ambiente adequado para a patogênese nas doenças cardíacas e no câncer. Os neutrófilos ativados tornam a resposta inflamatória ainda mais intensa quando secretam mediadores inflamatórios, como a mieloperoxidase, elastase, radicais livres de oxigênio e derivados do ácido araquidônico. Esse quadro estabelece uma retroalimentação onde os neutrófilos induzem o próprio quadro de neutrofilia^{21,16}. No estímulo inflamatório da insuficiência cardíaca, os leucócitos liberam diversas citocinas pró-inflamatórias, como por exemplo TNF- α , IL-6 e proteína C reativa (PCR), além de enzimas proteolíticas, levando ao remodelamento do miocárdio, diminuição da função ventricular e arritmia cardíaca⁴.

O PLR têm sido considerado um bom biomarcador para avaliar a inflamação sistêmica em diversas doenças, sendo relacionado com alguns marcadores inflamatórios, como PCR e fibrinogênio. No caso da aterosclerose, as plaquetas participam da progressão da doença, interagindo com os leucócitos e induzindo a inflamação na parede do vaso^{19,20}. As plaquetas desempenham um papel importante em quadros de infarto do miocárdio, tendo sua contagem significativamente associada ao risco aumentado de mortalidade⁴.

O NLR e o PLR têm sido apontados como bons biomarcadores, porém pouco se discorre sobre os mecanismos celulares e sistemas envolvidos na elevação destes parâmetros. O envolvimento de proteínas sinalizadoras, presença de citocinas específicas e alterações hormonais, por exemplo, podem contribuir para esclarecer o aumento destes *ratios*, complementar a análise diagnóstica e até contribuir para o desenvolvimento de uma via terapêutica mais eficiente.

Os quadros de neutrofilia e linfocitose são elencados como fatores de influência no quadro global do paciente^{12,11}. No câncer testicular, a neutrofilia foi avaliada e caracterizada como um parâmetro complementar ao diagnóstico¹¹. No carcinoma hepatocelular, pacientes com neutrofilia apresentaram menor taxa de sobrevida¹². Quanto aos linfócitos, esse mesmo estudo demonstrou que pacientes com linfocitose obtiveram valores superiores na taxa de sobrevida. Contudo, os *ratios* têm se mostrado parâmetros melhores do que a análise de subpopulações de leucócitos isoladamente se tratando de avaliação prognóstica, triagem e prevenção. É clara a importância destes parâmetros de baixo custo na avaliação prognóstica, porém são necessários maiores estudos de coorte para validação das razões e implantação na prática clínica.

AGRADECIMENTOS

Design da figura e dos quadros por Paulo Henrique Evaristo.

REFERÊNCIAS

7. Akbas EM, Demirtas L, Ozcicek A, Timuroglu A, Bakirci EM. Association of epicardial adipose tissue , neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio with diabetic nephropathy. Int J Clin Exp Med [Internet]. 2014 [cited 2014 July 30]. 7(7):1794–801. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4132146/>.
18. Akin F, Ayca B, Celik O, Sahin C. Predictors of poor coronary collateral development in patients with stable coronary artery disease: neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelets. The Anatol J Cardiol [Internet]. 2015;15(3):218–23. Available from: <http://anatoljcardiol.com/jvi.aspx?un=AJC-54256>.
1. Cruvinel WDM, Júnior DM, Antônio J, Araújo P, Tieko T, Catelan T. Sistema Imunitário – Parte I Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. Rev Bras Reumatol [internet]. 2010 [cited 2010 May 18] ;55(11):434–461. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/S0482-50042010000400008>.

13. Deng Q, He B, Liu X, Yue J, Ying H, Pan Y, et al. Prognostic value of pre-operative inflammatory response biomarkers in gastric cancer patients and the construction of a predictive model. *J Transl Med* [Internet]. 2015;13(1):66. Available from: <http://www.translational-medicine.com/content/13/1/66>.
21. Digangi C, Practitioner AAN. Neutrophil-lymphocyte ratio : Predicting cardiovascular and renal. *Am Assoc Nurse Pract (New York)*. 2016; 28 (8):410–4.
4. Durmus E, Kivrak T, Gerin F, Sunbul M, Sari I, Erdogan O. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio are predictors of heart failure. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2015; Available from: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/abc.20150126>
2. Failace R, Fernandes FB, Falaice R. Hemograma - Manual de Interpretação. 5ª. Porto Alegre : 2009.
19. Gary T, Pichler M, Belaj K, Hafner F, Gerger A, Froehlich H, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio : a novel marker for critical limb ischemia in peripheral arterial occlusive disease patients. *PLoS One* [Internet] 2013; 8 (7):1–5. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0067688>.
15. J. C. M. D. Santos, M. S. Rocha MSA. Prognostic factors in patients with acute coronary syndrome without st segment elevation. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2012;412–21. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2013005000019&lng=en&nrm=iso&tlng=en.
17. Kaya A, Kurt M, Tanboga IH. Relation of neutrophil to lymphocyte ratio with the presence and severity of stable coronary artery disease. *Clin Appl Thromb* July [Internet]. 2014;20(5):473–7. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=ovftp&AN=00045529-201407000-00002>
5. Li C, Wen TF, Yan LN, Li B, Wang WT, Yang JY, et al. Postoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio plus platelet-to-lymphocyte ratio predicts the outcomes of hepatocellular carcinoma. *J Surg Res* [Internet]. 2015 [cited 2015 May 1;198(1):73–9. Available from: [https://www.journalofsurgicalresearch.com/article/S0022-4804\(15\)00528-4/fulltext](https://www.journalofsurgicalresearch.com/article/S0022-4804(15)00528-4/fulltext).
20. Ma Y, Mao Y, He X, Sun Y, Huang S, Qiu J. The values of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in predicting 30 day mortality in patients with acute pulmonary embolism. *BMC Cardiovasc Disord* [Internet]. 2016;16 (1):123. Available from: <http://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12872-016-0304-5>.
6. Meng X, Wei G, Chang Q, Peng R, Shi G. The platelet-to-lymphocyte ratio , superior to the neutrophil-to- lymphocyte ratio , correlates with hepatitis C virus infection. *Int J Infect Dis* [Internet]; 2016. 45:72–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2016.02.025>.
12. Motomura T, Shirabe K, Mano Y, Muto J, Toshima T, Umemoto Y, et al. Neutrophil – lymphocyte ratio reflects hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation via inflammatory microenvironment. *J Hepatol* [Internet]. 2013;58 (1):58–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2012.08.017>.
10. Paick S, Choi WS. Varicocele and testicular pain : a review. *World J Mens Health*. 2018; 36: eISSN: 2287-4690.
8. Que Y, Qiu H, Li Y, Chen Y, Xiao W, Zhou Z, et al. Preoperative platelet-lymphocyte ratio is superior to neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor for soft-tissue sarcoma. *BMC Cancer* [Internet]. 2015 [cited 2015 Oct 2];15 (648). Available from: <http://dx.doi>.

org/10.1186/s12885-015-1654-6.

9. Rassouli A, Saliba J, Castano R, Hier M, Zeitouni AG. Systemic inflammatory markers as independent prognosticators of head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* [Internet]. 2015 [cited 2015 January];37 (1): 103-110. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hed.23567>.

2. Sociedade Brasileira de Análises Clínicas. Programa Nacional de Controle de Qualidade [Internet]. 2015. Valores normais de série vermelha; [3 p] Disponível em: http://www.pncq.org.br/uploads/2012/06/valores_normais_hemograma.pdf

16. Yalcinkaya E, Yuksel UC, Celik M, Kabul HK, Barcin C, Gokoglan Y, et al. relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and electrocardiographic ischemia grade in stemi. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2014;112–9. Available from: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/abc.20140179>.

14. Young CA, Murray LJ, Karakaya E, Thygesen HH, Sen M, Prestwich RJD. The Prognostic role of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in oropharyngeal carcinoma treated with chemoradiotherapy caroline. *Clin Med Insights Oncol* [Internet]. 2014;81–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4085107/pdf/cmo-8-2014-081.pdf>.

11. Yuksel OH, Verit A, Sahin A, Urkmez A, Uruc F. White blood cell counts and neutrophil to lymphocyte ratio in the diagnosis of testicular cancer: A simple secondary serum tumor marker. *Int Braz J Urol* [Internet]. 2016;42 (1):53–9. Available from: http://www.intbrazjurol.com.br/pdf/vol42n01/Yuksel_53_59.pdf.

EPIDEMIOLOGIA DAS PRINCIPAIS ARBOVIROSES NO BRASIL

Laura Carolina Albino de Moraes¹, Nathália Siqueira Sardinha
da Costa Gomes¹, Marcela de Sousa Carvalho¹, Livia Aires
Coutinho¹, Valéria Christina de Rezende Féres¹

¹ Universidade Federal de Goiás

E-mail para correspondência: vcrisrezende@gmail.com

RESUMO

Dengue (DENV), zika (ZIKV), chikungunya (CHIKV), mayaro (MAYV) e Oropouche (OROV) são arbovirus transmitidos a humanos através na picada de mosquito vetor. No Brasil ocorrem epidemias de dengue desde 1982, quando este vírus foi reintroduzido no país. Em 2014 com a introdução do CHIKV e em 2015 com a introdução do ZIKV observou-se a ocorrência de epidemias simultâneas dessas três arboviroses no território nacional. O MAYV e OROV são relatados no país desde 1950 e 1961, respectivamente, e epidemias são mais comumente notadas no norte do país, no entanto, acredita-se na possibilidade de haver a circulação desses arbovírus em vários outros estados brasileiros, muitas vezes mascarados nas epidemias de dengue, e mais recentemente, entre casos de zika e chikungunya. Este é uma revisão narrativa que incluiu artigos e documentos referentes a esses arbovirus descritos no Brasil. Ao final das buscas conseguiu-se 37 artigos e seis informes do Ministério da Saúde e PAHO. O presente trabalho descreve a epidemiologia de cada uma das principais arboviroses relatadas no Brasil e evidencia a necessidade de um diagnostico diferencial e de mais pesquisas que investiguem a circulação e a detecção desses arbovírus em áreas urbanas, aspectos fundamentais para auxiliar a vigilância epidemiológica.

ca na identificação de fatores de predição para a ocorrência de epidemias, principalmente devido à dificuldade do diagnóstico clínico imposto pela semelhança entre a sintomatologia dessas infecções.

Palavras chaves: Arboviroses. Dengue. Zika. Chikungunya. Mayaro. Oropouche. Epidemiologia.

INTRODUÇÃO

Arbovírus (*Arthropod-borne vírus*) são vírus transmitidos aos humanos e a outros animais através da picada por artrópodes hematófagos, tendo parte de seu ciclo replicativo ocorrendo em insetos.^{1,2} Dentre as diferentes famílias de arbovírus aqueles que apresentam maior relevância quanto a infecções em humanos são os vírus pertencentes às famílias *Flaviviridae*, gênero *Flavivirus*: dengue (DENV) e zika (ZIKV), família *Togaviridae*, gênero *Alphavirus*: chikungunya (CHIKV) e mayaro (MAYV) e família *Bunyaviridae*, gênero *Orthobunyavirus*: oropouche (OROV).³

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa em estudos descritivos sobre a história e a epidemiologia das principais arboviroses do Brasil. A pesquisa foi realizada utilizando base de dados MEDLINE e LILACS, PubMed, e sites do Ministério da Saúde e Pan American Health Organization (PAHO). Na busca utilizaram-se as seguintes palavras-chave: *Dengue and Brazil*, *Zika and Brazil*, *Chikungunya and Brazil*, *Oropouche and Brazil* e *Mayaro and Brazil*.

Foram selecionados artigos/documentos que tratassem sobre os primeiros relatos das doenças e da ocorrência das mesmas no Brasil. Foram excluídos artigos fora do idioma de interesse (Inglês/Espanhol/Português), sobre vetor, modos de transmissão, tratamento, métodos de diagnóstico, incidência e diagnóstico de microcefalia, sequenciamento e com título e/ou resumo que desviasse do objetivo principal do trabalho; trabalhos que não se referiam à prevalência de arbovírus; trabalhos que não se referiam ao Brasil; trabalhos que não fossem de livre acesso e trabalhos duplicados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na busca inicial foram encontrados 2.457 artigos referentes às arboviroses citadas aos quais foram aplicados os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos. Na primeira triagem foram selecionados 60 artigos. Após leitura do texto completo, 17 foram excluídos pelos critérios referidos. Ao final foram incluídos no estudo 37 artigos e seis boletins epidemiológicos, informes do Ministério da Saúde e PAHO que descrevessem sobre essas arboviroses no Brasil.

Os assuntos foram categorizados nos tópicos que descrevem sobre a história e epidemiologia de dengue, zika, chikungunya, mayaro e oropouche, contemplando uma linha do tempo indicando a introdução ou detecção de dessas arboviroses no Brasil.

EPIDEMIOLOGIA DA DENGUE NO BRASIL:

O *Aedes aegypti* é responsável pela transmissão do vírus da dengue no Brasil desde o período colonial. A reintrodução do DENV no Brasil ocorreu em 1982, com primeira epidemia relatada em Boa Vista, Roraima, e circulação de DEN-1 e 4. A partir de 1986 o vírus começou a se expandir, iniciando um processo de intensa circulação viral, com ocorrência de grandes epidemias em grandes centros urbanos, principalmente pela maior dificuldade de controle do vetor. Entre 1986 e 1990 casos foram registrados nas regiões Sudeste (Rio de Janeiro, São Paulo e Minas Gerais) e Nordeste (Pernambuco, Alagoas, Ceará e Bahia) sendo identificada a circulação do DENV-1 e a introdução do DENV-2.⁴

A partir de 1994 ocorreu uma dispersão do vetor em uma grande extensão territorial do país, espalhando o vírus em um número bem maior de estados e municípios, expondo novas populações à infecção e levando a ascensão da epidemia.⁴ Em 2000 o DENV-3 foi introduzido no Brasil, no Rio de Janeiro⁵, culminando com o registro de 1,2 milhão de casos em 2001 e 2002 e prevalência do DENV-3 com co-circulação dos sorotipos 1 e 2.⁶ Em 2001 a transmissão e infestação já ocorriam em 24 estados brasileiros, com 2.262 cidades atingidas.⁷

No ano de 2009 houve redução de 34% nos casos de dengue no país comparado com 2008, período em que se observou a interiorização da doença pela crescente notificação de casos em cidades com menos de 100 mil habitantes com incidência e ocorrência de surtos de dengue dependente da susceptibilidade da população, em relação à imunidade, e da densidade vetorial.^{8,9,10} O DENV-4 havia sido erradicado no Brasil e após cerca de 30 anos, em 2010 ressurgiu em Boa Vista, Roraima, mesma cidade em que havia sido descoberto pela primeira vez.¹¹

O padrão de surtos epidêmicos, que antes ocorria a cada três anos, vem ocorrendo a cada dois anos.¹² Em 2015 e 2016 houve o registro do maior número de casos de dengue no Brasil mantendo a prevalência do sorotipo DENV-1.¹³ Em 2017, o número de casos prováveis caiu consideravelmente¹⁴, e segue baixo até a 14ª Semana Epidemiológica de 2018.¹⁵

EPIDEMIOLOGIA DA ZIKA NO BRASIL:

No ano de 2015 notou-se, nos estados de Pernambuco, Rio grande do Norte e Bahia, um surto de uma doença exantemática com características clínicas semelhantes da dengue.^{16,17} Em pouco tempo a mesma doença foi relatada em outros estados do nordeste brasileiro e constatou-se que se tratava de infecção por ZIKV através de testes RT-PCR em amostras de sangue desses pacientes.¹⁶

Apesar da quantidade expressiva de casos suspeitos, houve um número insignificante de notificações para ZIKV, enquanto que os casos notificados como suspeitos de dengue, neste ano, aumentaram absurdamente. Isso indica que nesses estados a maioria dos casos relatados como infecção por DENV se tratavam na verdade de zika.^{16,18}

A partir de 2016 os casos suspeitos começaram a ser notificados e cerca de 2.300 municípios no Brasil já haviam sido atingidos, tendo 130.701 casos confirmados principalmente em Mato Grosso, Rio de Janeiro e Bahia, evidenciando a disseminação do vírus pelo país.¹³

Em 2017 foram registrados 17.452 casos prováveis de infecção pelo ZIKV no país, um número significativamente menor do que o número de casos confirmados do ano anterior.¹⁴ Até a semana epidemioló-

gica 14 de 2018 foram registrados 2.234 casos prováveis de doença pelo ZIKV no país, com maiores taxas de incidência nas regiões Centro-Oeste e Norte, e com destaque no Mato Grosso, Tocantins e Alagoas.¹⁵ (FIGURA 1)

EPIDEMIOLOGIA DO CHIKUNGUNYA E MAYARO NO BRASIL:

O CHIKV chegou às Américas em 2013, nas Ilhas do Caribe, depois se espalhou para outros países, incluindo o Brasil.¹⁹ Em 2014 foram confirmados os primeiros casos autóctones do CHIKV no Brasil, em Oiapoque, estado do Amapá, e Feira de Santana, na Bahia.²⁰ O surto se iniciou no Nordeste, mas se espalhou rapidamente para a região central do país, a qual vivenciou simultaneamente três epidemias por arbovírus: dengue, zika e chikungunya¹⁹, o que dificulta a diferenciação clínica das doenças, considerando-se a semelhança de quadro clínico entre elas.

Em 2014/2015, Salvador-BA, foi um dos epicentros do surto de doença exantemática aguda que mais tarde foi associada ao vírus Zika.²¹ Sardi et al. (2016) evidenciaram a associação entre ZIKV e o surto de doença exantemática aguda e a introdução do CHIKV ao testarem amostras biológicas para diagnóstico de CHIKV e ZIKV. Considerando o modo como foi realizada a vigilância de ambas as infecções nesses anos é possível que um surto de chikungunya tenha passado despercebido, sendo subestimado pelo surto de zika. Em amostras desse período detectou-se a co-infecção ZIKV/CHIKV durante o surto de zika em 2 de 15 pacientes testados na Bahia.²²

Em 2014, 3.657 casos autóctones suspeitos de febre de chikungunya foram notificados, em oito municípios dos estados do Amapá, Roraima, Bahia, Mato Grosso do Sul e Distrito Federal.¹⁸ Esse número saltou para 38.449, sendo confirmados 17.971, em 2015, com incidência em 704 municípios.¹³ Isso evidencia a capacidade do vírus de se espalhar rapidamente, causando infecções em indivíduos vulneráveis e surtos, principalmente em áreas com alta prevalência do vetor. Isso ficou ainda

mais visível em 2016, quando 271.824 casos prováveis foram registrados e 151.318 confirmados, em 2.829 municípios do país, destacando-se Rio Grande do Norte, Ceará, Pernambuco, Alagoas e Paraíba.¹⁴

Em 2017 foram 151.966 casos confirmados, sendo 76,5% da região Nordeste.¹⁴ Em 2018, até a SE 14, observa-se uma queda no número de casos, quando comparamos com o mesmo período dos anos anteriores, foram 23.555 casos suspeitos e 28.362.¹⁵ (FIGURA 2)

Na figura 1 observamos uma queda notória no número de notificações de dengue, zika e chikungunya no Brasil, principalmente nos anos de 2017 e 2018.

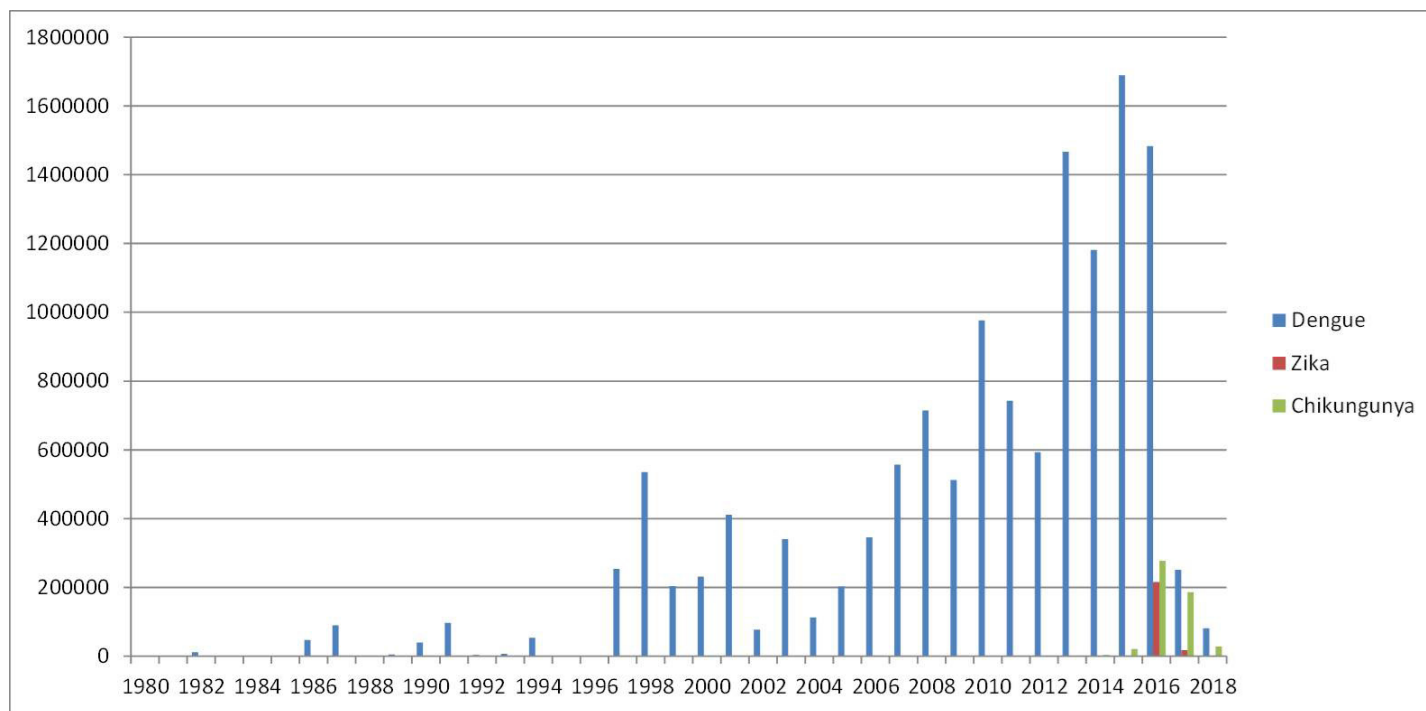


Figura 1: Epidemiologia das arboviroses dengue, zika e chikungunya no Brasil.

Fonte: Construído pelo autor a partir de dados do Ministério da Saúde (MS) ^{13,14,15} e Pan American Health Organization (PAHO). ⁴⁹

O MAYV pertence à mesma família e gênero do CHIKV, no entanto, possui um ciclo silvestre, infectando principalmente primatas não humanos, mas devido à competência de mosquitos urbanos atuarem como vetor da infecção acredita-se no alto potencial de urbanização da doença, podendo emergir como um patógeno global.²³

No Brasil, há relatos da ocorrência de mayaro em humanos principalmente no norte do país desde 1950, quando houve o primeiro relato de surto no estado do Pará e posteriormente outros surtos foram descritos nesse mesmo estado brasileiro.^{24, 25, 26} Na região amazônica ocorreu a maioria dos relatos de infecção por MAYV ao longo do tempo, mas ainda assim acredita-se na circulação desse vírus no restante do território nacional, passando despercebida principalmente durante os surtos de Zika e Dengue.^{27, 28, 29}

Em 2007 houve relatos de casos no Mato Grosso do Sul, Manaus, capital do estado do Amazonas.^{30, 31} No estado de Goiás estudos mostraram alta frequência de infecção recente por MAYV no período de 2014 a 2015, dentre amostras testadas para DENV e CHIKV, indicando a existência de um ciclo silvestre do vírus nos arredores de Goiânia-GO.³² Em outra pesquisa, também realizada em pacientes da mesma cidade em 2012 e 2013, foram observados que 4,6%, entre nove e 65 anos, apresentavam IgM para MAYV. Os pacientes apresentavam principalmente mialgia, dor nos olhos, artralgia, dor abdominal, rash e diarreia.³³

Embora a infecção por MAYV em áreas urbanas não seja frequente, acredita-se no potencial desta em estabelecer um cenário epidêmico no Brasil, devido à susceptibilidade da população e a capacidade dos principais mosquitos urbanos, incluindo o *Aedes*, em atuar como vetores.¹⁹ Na figura 2 pode-se observar de maneira de geral, as regiões brasileiras onde já foi detectado MAYV no Brasil. A identificação da circulação desse arbovírus em regiões distantes daquelas onde costuma-se ocorrer epidemias constitui um alerta, indicando que pode haver a circulação deste em outras regiões do país, evidenciando a necessidade de pesquisas em todo o Brasil.

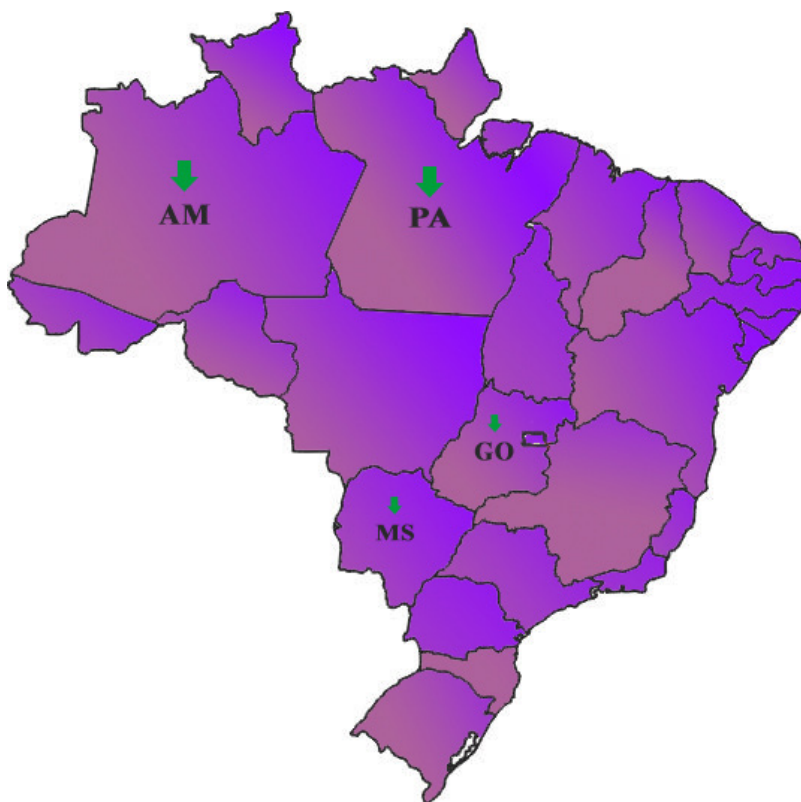


Figura 2. Regiões onde houve identificação de MAYV na população, descobertos através de pesquisas.

Fonte: a autora.

EPIDEMIOLOGIA DO OROUPOUCHE NO BRASIL:

A febre Oropouche causada, pelo OROV, é uma das doenças arbovirais mais frequentes no Brasil, causando grandes surtos explosivos principalmente na Amazônia e regiões centrais do país. ³⁴ Há estudo que indicam que entre 1961 e 2007 cerca de 357.000 pessoas foram infectadas na América. ³⁵

O primeiro surto urbano de OROV no Brasil foi relatado em Belém, em 1961. ³⁶ No ano anterior já haviam detectado o vírus no sangue de uma preguiça capturada na rodovia Belém-Brasília, próxima

a Belém.³⁷ Em 1968-1969 e 1979-1980, novas epidemias foram registradas na capital paraense.³⁸ A partir de 1981, casos de febre Oropouche começaram a ser registrados também fora do estado do Pará, em Amazonas, Amapá, Acre, Rondônia, Maranhão, Tocantins.^{25, 37, 38, 39, 40}
⁴⁷ Em 1989 ocorreu o primeiro registro de epidemias por OROV nos estados do Maranhão e Goiás.³⁷

Em 2000 houve o primeiro isolamento do vírus na área de Arinos, Minas Gerais.⁴¹ Isso indica que, em condições favoráveis, há grandes chances desse vírus se espalhar e se desenvolver em populações susceptíveis. Azevedo et al. (2007) relata dois surtos causados por OROV em 2003-2004 em dois municípios do estado do Pará.⁴² Em 2006, outra epidemia foi relatada no Nordeste paraense.⁴³

Em 2009 aconteceu o primeiro relato de infecção esporádica por OROV, detectado no Acre no período de 2004 a 2006.⁴⁴ Em Manaus, de Janeiro de 2007 a Novembro de 2008 detectou-se um possível surto de febre OROV que, segundo os próprios autores, provavelmente teria sido negligenciado se ocorresse em outra região e simultaneamente a grandes de surtos de dengue.⁴⁵

No estado de Goiás, houve a descrição de OROV, em 2011 a 2013, em primatas não humanos e detecção da presença de anticorpos antiOROV em humanos, em Goiânia-GO.^{32, 33, 46}

Mais estudos sobre a epidemiologia do OROV são necessários, principalmente para descobrir a ocorrência de epidemias fora da região da Amazônia e a introdução deste em outras regiões e cidades do país.

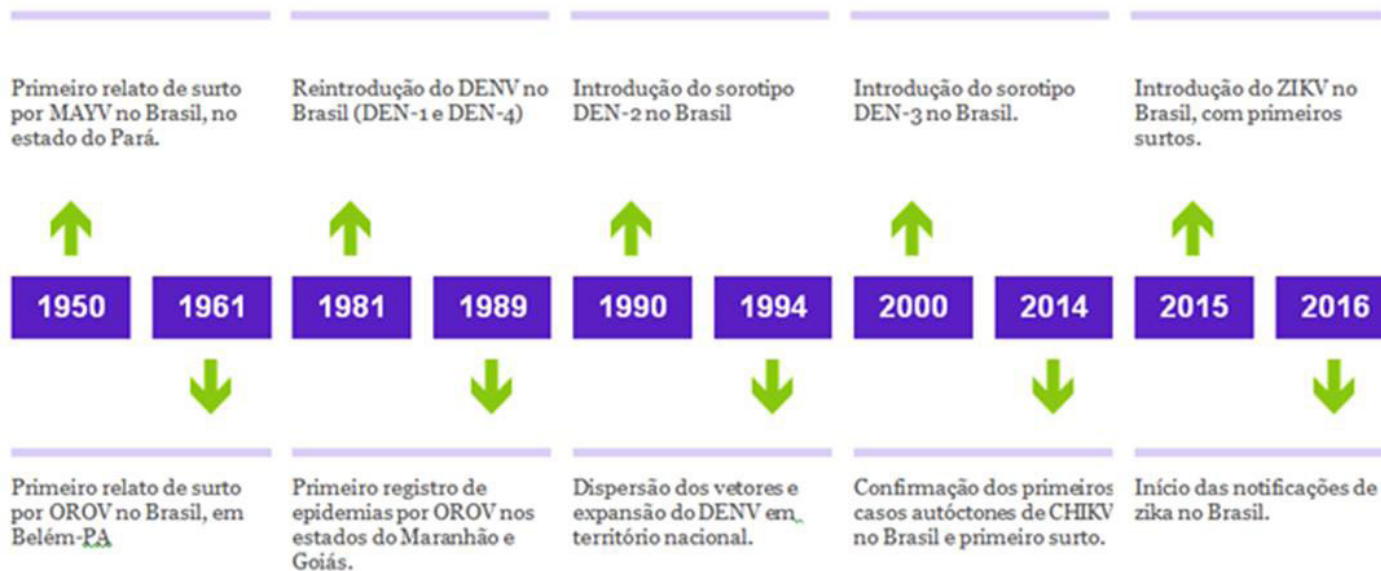


Figura 3. Linha do tempo das principais arboviroses descritas no Brasil

Fonte: a autora.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O aquecimento global facilitou o aumento da distribuição de muitos arbovírus por ocasionar mudanças climáticas e ambientais que desempenham papel importante no desenvolvimento e manutenção das espécies vetoriais, além de sua dispersão.^{15, 48} Esses fatores, juntamente com a extensa urbanização, condições climáticas e sanitárias, corroboraram para a proliferação e expansão dos mosquitos nas áreas urbanas, levando-se em consideração a alta antropofilia dos mesmos e tendo como consequência o aumento do número de infecções, levando ao surgimento de ciclos endêmicos permanentes.

A situação epidemiológica de dengue, zika e chikungunya com outras arboviroses menos investigadas, como febre mayaro e oropouche, considerando a semelhança entre a sintomatologia dessas e a ausência de diagnóstico diferencial, deve ser analisada com grande atenção para o aspecto epidemiológico dessas arboviroses no país, tornando-se necessárias pesquisas que investiguem a circulação de arbovírus em áreas urbanas.

A co-circulação de diferentes arbovírus associada à ampla dispersão de vetores, bem como presença de indivíduos susceptíveis, constitui um cenário de alerta, com possível ocorrência de graves epidemias e introdução de novos arbovírus.

REFERÊNCIAS

42. Azevedo RDS, Nunes MRT, Chiang JO, Bensabath G, Vasconcelos HB, Pinto AYDN, et al. Reemergence of Oropouche fever, Northern Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2007;13(6):912–5.
47. Borborema, C. A.; Pinheiro, F. P.; Albuquerque, B. C.; Travassos Da Rosa, A. P.; Da Rosa, J. F.; Dourado, H. V. Primeiro registro de epidemia causada pelo vírus Oropouche no estado do Amazonas. *Revista do Instituto de Medicina Tropical*. São Paulo, v. 24, n. 3, p. 132 - 139, 1982.
16. Brito CAA de, Brito CCM de, Oliveira AC, Rocha M, Atanásio C, Asfora C, et al. Zika in Pernambuco: rewriting the first outbreak. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 2016 Oct [cited 2018 Apr 23];49(5):553–8. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822016000500553&lng=en&tlng=en
48. Bronzoni RVM, Baleotti FG, Nogueira RMR, Nunes M, Figueiredo LTM. Duplex reverse transcription-PCR followed by Nested PCR assays for detection and identification of Brazilian Alphaviruses and Flaviviruses. *J Clin Microbiol* 2005;43:696–702.
32. Brunini S, França DDS, Silva JB, Silva LN, Silva FPA, Spadoni M, et al. High Frequency of Mayaro Virus IgM among Febrile Patients, Central Brazil. *Emerg Infect Dis* [Internet].

2017 Jun [cited 2018 Apr 23];23(6):1025–6. Available from: http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/23/6/16-0929_article.htm

17. Campos GS, Bandeira AC, Sardi SI. Zika Virus Outbreak, Bahia, Brazil. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2015 Oct [cited 2018 Apr 23];21(10):1885–6. Available from: http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/21/10/15-0847_article.htm

21. Cardoso CW, Kikuti M, Prates APPB, Paploski IAD, Tauro LB, Silva MMO, et al. Unrecognized Emergence of Chikungunya Virus during a Zika Virus Outbreak in Salvador, Brazil. Charrel R, editor. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2017 Jan 23 [cited 2018 Apr 23];11(1):e0005334. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0005334>

24. Causey OR, Maroja OM. Mayaro virus: a new human disease agent. III. Investigation of an epidemic of acute febrile illness on the river Guama in Pará, Brazil, and isolation of Mayaro virus as causative agent. *Am J Trop Med Hyg*. 1957;6(6):1017–23.

30. Coimbra TLM, Santos CLS, Suzuki A, Petrella SMC, Bisordi I, Nagamori AH. MAYARO VIRUS : IMPORTED CASES OF HUMAN INFECTION IN SÃO PAULO STATE , BRAZIL. 2007;49(4):221–4.

7. AG da, Santos JD dos, Conceição JKT da, Alecrim PH, Casseb AA, Batista WC, et al. Dengue: aspectos epidemiológicos e o primeiro surto ocorrido na região do Médio Solimões, Coari, Estado do Amazonas, no período de 2008 a 2009. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2011;44(4):4.

32. da Costa VG, de Rezende Fêres VC, Saivish MV, de Lima Gimaeque JB, Moreli ML. Silent emergence of Mayaro and Oropouche viruses in humans in Central Brazil. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2017;62:84–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2017.07.016>

6. De R. EDITORIAL ESPECIAL SPECIAL Dengue e o ambiente. *Rev Bras Epidemiol*. 2006;9(2):159–61.

1. Donalisio MR, Ribas R, Li F, Paula A, Von B, Li Z. Arboviroses emergentes no Brasil: desafios para a clínica e implicações para a saúde pública. *Rev Saude Publica* [Internet]. 2017;51(30):10–19. Esposito DLA, Da Fonseca BAL. Zika and chikungunya infections in Brazil: Reviewing the epidemic and treatment options. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2016;49(5):535–6.

36. Figueiredo LTM. Emergent arboviruses in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2007;40(2):224–9.

46. Gibraíl MM. Detecção de anticorpos para arbovirus em primatas não humanos no município de Goiânia, Goiás [dissertação]. [Goiânia]: Universidade Federal de Goiás, mestrado em Medicina Tropical e Saúde Pública; 2015. 89 f.

23. Hoch AL, Peterson NE, LeDuc JW, Pinheiro FP. Um surto da doença do vírus Mayaro em Belterra, Brasil. III Estudos entomológicos e ecológicos. *Am J Trop Med Hyg* . 1981; 30 (3): 689–698.

10. Kuno G. Review of the factors modulating dengue transmission. *Epidemiol Rev* [Internet]. 1995;17(2):321–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8654514>

25. LeDuc JW, Pinheiro FP, Travassos da Rosa AP. An outbreak of Mayaro virus disease in Belterra, Brazil. II. Epidemiology. *Am J Trop Med Hyg*. 1981;30(3):682–8.

2. Lopes N, Nozawa C, Linhares REC. Características gerais e epidemiologia dos arbovírus emergentes no Brasil. *Rev Pan-Amazônica Saúde* [Internet]. 2014;5(3):55–64. Available from: http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2176-62232014000300007&lng=en&nrm=iso&tlng=en

9. Maciel IJ, Siqueira Junior JB, Martelli CMT. Epidemiologia e desafios no controle da dengue. *Aceito*. 2008;37(2):111–30.

Mourão MPG, Bastos MS, Figueiredo RP, Gimaque JBL, Galusso ES, Kramer VM, et al. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2012; 12(1):42–5

31. Mourão MPG, Bastos MS, Gimaque JBL, Mota BR, Souza GS, Grimmer GHN, et al. Oropouche fever outbreak, Manaus, Brazil, 2007–2008. *Emerg Infect Dis*. 2009;15(12):2063–4.

34. Mourão MPG, Bastos MS, Gimaque JBL, Mota BR, Souza GS, Grimmer GHN, et al. Oropouche fever outbreak, Manaus, Brazil, 2007–2008. *Emerg Infect Dis*. 2009; 15(12): 2063–4.

4. MS, Ministério Da Saúde. Evolução temporal das doenças de notificação compulsória no Brasil de 1980 a 1998. *Boletim Epidemiológico*, Brasil, 199; Ano III: 7-8.

8. MS, Ministério Da Saúde. Informe Epidemiológico da Dengue: Semanas de 1 a 52 de 2009. **Boletim Epidemiológico**, Brasil, 2009; 1-28

13. MS, Ministério Da Saúde. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 52, 2016. **Boletim Epidemiológico**, Brasil, 2018; 48(3): 1-11.

14. MS, Ministério Da Saúde. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 52, 2017. **Boletim Epidemiológico**, Brasil, 2018; 49: 1-14.

15. MS, Ministério Da Saúde. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 14, 2018. **Boletim Epidemiológico**, Brasil, 2018; 49(2): 1-13.

18. MS, Ministério Da Saúde. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 52, 2015. **Boletim Epidemiológico**, Brasil, 2018; 47(3): 1-10.

5. Nogueira RMR, Miagostovich MP, Filippis AMB De, Pereira MAS, Schatzmayr HG. Dengue Virus Type 3 in Rio de Janeiro , Brazil. 2001;96(October):925–6.

20. Nunes MRT, Faria NR, de Vasconcelos JM, Golding N, Kraemer MUG, de Oliveira LF, et al. Emergence and potential for spread of Chikungunya virus in Brazil. *BMC Med* [Internet]. 2015;13(1).

41. Nunes MRT, Martins LC, Rodrigues SG, Chiang JO, Azevedo RSS, Rosa APAT, et al. Oropouche Virus Isolation, Southeast Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2005; 11(10):1610–13.

35. Nunes RMT, Vasconcelos HB, Medeiros DBDA, Rodrigues SG, Azevedo R do S da S, Chiang JO, et al. A febre do Oropouche: uma revisão dos aspectos epidemiológicos e moleculares na Amazônia brasileira. *Cad Saúde Coletiva*. 2007;15(3):303–18.

49. Pan American Health Organization. Dengue Incidence Rate in Brasil [internet]. WHO; c.2018[cited 2018 jul 20]. Available from: <http://www.paho.org/data/index.php/en/mnu-topics/indicadores-dengue-en/dengue-nacional-en/254-dengue-incidencia-en.html?showall=&start=3>

26. Pinheiro FP, Freitas RB, Travassos da Rosa JF, Gabbay YB, Mello WA, LeDuc JW. An outbreak of Mayaro virus disease in Belterra, Brazil. I. Clinical and virological findings. *Am J Trop Med Hyg*. 1981;30(3):674–81.

38. Pinheiro FP, Travassos da Rosa AP, Travassos da Rosa JF, Ishak R, Freitas RB, Gomes

ML, LeDuc JW, Oliva OF. Oropouche virus. I. A review of clinical, epidemiological, and ecological findings. *Am J Trop Med Hyg.* 1981;30(1):149-60.

40. Pinheiro, Francisco P; Travassos da Rosa, Amélia P. A; Vasconcelos, Pedro F. C. An overview of oropouche fever epidemics in Brazil and neighbour countries. *Instituto Evandro Chagas, 1998; 186-92*

39. Rosa APAT, Rodrigues SG, Nunes MRT, Magalhães MTF, Rosa JFST, Vasconcelos PFC. Epidemia de febre do oropouche em Serra Pelada, município de Curionópolis, Pará, 1994. *Soc. Bras. Med. Trop.* 1996; 29(6):537-41

12. Salles TS, da Encarnação Sá-Guimarães T, de Alvarenga ESL, Guimarães-Ribeiro V, de Meneses MDF, de Castro-Salles PF, et al. History, epidemiology and diagnostics of dengue in the American and Brazilian contexts: a review. *Parasit Vectors* [Internet]. 2018;11(1):264. Available from: <https://parasitesandvectors.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13071-018-2830-8>

22. Sardi SI, Somasekar S, Naccache SN, Bandeira AC, Tauro LB, Campos GS, et al. Coinfections of Zika and Chikungunya Viruses in Bahia, Brazil, Identified by Metagenomic Next-Generation Sequencing. Loeffelholz MJ, editor. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2016 Sep [cited 2018 Apr 23];54(9):2348-53. Available from: <http://jcm.asm.org/lookup/doi/10.1128/JCM.00877-16>

27. Silva-Nunes M, Malafronte RS, Luz BA, Souza EA, Martins LC, Rodrigues SG, et al. *Cad. Saúde Pública* 2006; 22(6):1325-33

29. Tavares-neto J, Freitas-carvalho J, Roberto M, Nunes T, Rocha G, Rodrigues SG, et al. Pesquisa de anticorpos contra arbovírus e o vírus vacinal da febre amarela em uma amostra da população de Rio Branco , antes e três meses após a vacina 17D. *Rev Soc Bras Med Trop* 2004;1-6.

11. Temporão JG, Penna GO, Carmo EH, Coelho GE, Azevedo RSS, Nunes MRT, et al. Dengue Virus Serotype 4, Roraima State, Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2011; 17(5):938-39.

Terzian ACB, Bronzoni RVM, Drumond BP, Silva-Nunes M, Silva NS, Ferreira UM, et al. Sporadic Oropouche Virus Infection, Acre, Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2009; 15(2): 348-50

33. Vasconcelos HB, Azevedo RSS, Casseb SM, Nunes-Neto JP, Chiang JO, Cantuária PC, et al. Oropouche fever epidemic in Northern Brazil: Epidemiology and molecular characterization of isolates. *J Clin Virol.* 2009;44(2):129-33.

37. Vasconcelos PF, Travassos Da Rosa JF, Guerreiro SC, Dégallier N, Travassos Da Rosa ES, Travassos Da Rosa AP. Primeiro registro de epidemias causadas pelo vírus Oropouche nos estados do Maranhão e Goiás, Brasil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 1989; 31(4):271-8.

28. Vasconcelos PFC, Travassos ES, Travassos JFS. Inadequate management of natural ecosystem in the Brazilian Amazon region results in the emergence and reemergence of arboviruses. *Gestão imprópria do ecossistema natural na Amazônia brasileira resulta na emergência e reemergência de arbovírus.* 2001;17:155-64.

3. Weaver SC, Reisen WK. Present and Future Arboviral Threats. Vol. 85, *Antiviral Research.* 2010. 1-36 p.

ZIKA VÍRUS: BREVE REVISÃO SOBRE CARACTERIZAÇÃO MOLECULAR

Marcela de Sousa Carvalho¹, Nathália Siqueira Sardinha da Costa
Gomes¹, Laura Carolina Albino de Moraes¹, Livia Aires Coutinho
Loyola¹, Valéria Christina de Rezende Féres¹.

¹ Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Goiás, Brasil.

*E-mail para correspondência: marcelasousagyn@gmail.com

RESUMO

Esta é uma revisão narrativa da literatura sobre as publicações que descrevem a caracterização molecular do zika vírus. Os descritores “Zika and Sequencing” foram utilizados na busca de publicações nas bibliotecas eletrônicas Lilacs e Medline, entre os anos de 2016 a 2018. A revisão possibilitou a inclusão de 24 estudos que utilizaram técnicas de sequenciamento do material genético do zika vírus. As técnicas de sequenciamento apresentadas nesse estudo foram a de Sanger e as do sequenciamento de nova geração. As tecnologias empregadas para o sequenciamento do zika vírus foram utilizadas para confirmação desse vírus, na identificação de linhagens circulantes e nos estudos de evolução viral. Na atualidade, a utilização de tecnologias para caracterização molecular viral, integram estudos de investigação da epidemiologia molecular desses vírus, como na recente epidemia causada pelo zika vírus.

Palavras chave: Zika vírus. Sequenciamento. Sequenciamento de nova geração (NGS). Sanger.

INTRODUÇÃO

No ano de 2015, ocorreu a introdução do zika vírus (ZIKV) no Brasil. Os primeiros casos de ZIKV foram registrados no nordeste do país, concomitantemente a um aumento inesperado de casos de microcefalia em recém-nascidos, quando comparados aos anos anteriores.¹ A associação de ZIKV e microcefalia foi demonstrada pela detecção do vírus no líquido amniótico,² no cérebro fetal e placenta.²⁻⁴ E em decorrência do avanço da epidemia pela América latina, em 2016, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a situação de Emergência em Saúde Pública Internacional.⁵

Diante da rápida dispersão viral produzindo grande número de infectados nas áreas atingidas pelo vírus,⁶ o uso de tecnologias para caracterização molecular viral e confirmação de casos passou a ser fundamental para a investigação do ZIKV.⁷

METODOLOGIA

O presente estudo é uma revisão narrativa da literatura que visou identificar as publicações sobre a caracterização molecular do ZIKV e as atuais e principais técnicas empregadas para o sequenciamento viral. Para isso, o levantamento de dados foi realizado através de artigos pesquisados na biblioteca eletrônica BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) que inclui as bases de dados: Lilacs (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências de Saúde) e Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline). E pelo portal Capes foram obtidos os artigos completos não disponibilizados pela BVS. Os seguintes descritores foram utilizados na busca: zika and sequencing. Ao mesmo tempo, foram aplicados os filtros para assunto principal e ano de publicação, sendo selecionados os seguintes itens: zika vírus, RNA viral, genoma viral, sequenciamento de nucleotídeos em larga escala, flavivírus. Em relação ao período, a publicação dos artigos compreendeu de 2016 a junho de 2018.

RESULTADOS

O resultado do processo de revisão narrativa e seleção dos artigos incluídos estão representados na Figura 1.

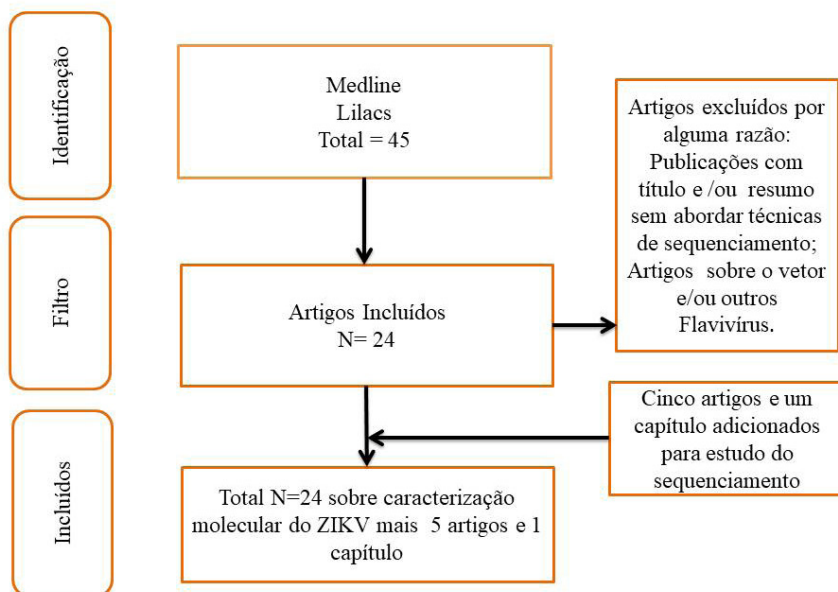


Figura 1 - Estratégia utilizada na busca de artigos sobre sequenciamento do ZIKV
Fonte: Elaborada pelos autores.

Através da busca realizada para a revisão narrativa, identificou-se 45 artigos, dos quais 24 foram incluídos para a realização deste estudo. Foram excluídos 21 artigos pelos seguintes motivos: publicações com título e/ou resumo não aplicado às técnicas de sequenciamento, alheio ao objetivo deste trabalho, artigos que abordavam o vetor da infecção viral e artigos que contemplavam outros flavivírus que não fosse o de interesse. Cinco artigos e um capítulo de livro foram adicionados por descreverem as técnicas de sequenciamento.

Dentro dos artigos incluídos, 16 correspondem a publicações realizadas no ano de 2016^{3,6,8-20}, seis são do ano de 2017,²¹⁻²⁶ e dois do ano de 2018.²⁷⁻²⁸ Desse total, 13 artigos constam relatos de casos de infecção pelo ZIKV.^{2,3,8,10,11,13,15,16,20-23,26}

Diferentes espécimes biológicos foram utilizados para a investigação molecular e sequenciamento do ZIKV. Os artigos descreveram

o uso de amostras biológicas de soro,^{6,9-12,14-21} urina e soro,^{8,27,24,26} saliva e soro,²⁸ urina e saliva,^{13,23} líquido cefalorraquidiano, urina, soro, saliva,²⁵ cérebro fetal,³ líquido amniótico,² soro, saliva e urina.²²

Nesses estudos, observou-se que o ZIKV possui duas linhagens identificadas: a linhagem asiática e africana. A linhagem asiática foi a mais representativa.^{3,6,8-11,13-20,23,26} Apenas um estudo identificou a linhagem africana no sequenciamento realizado em Uganda/ Senegal na África.¹⁴ Oito estudos realizados no Brasil apontaram a linhagem asiática como cepa circulante.^{2,6,9,15,16,20,27,28}

Através das linhagens do ZIKV encontradas nos estudos, foram desenvolvidas análises filogenéticas, permitindo um estudo da evolução do agente etiológico em várias partes do mundo, a partir da descrição das variantes virais. Essas análises foram geradas através do sequenciamento que, conseqüentemente, trouxe a confirmação de ZIKV mencionada em artigos selecionados para o presente estudo, além da disponibilidade das sequências geradas no banco de dados de sequências nucleotídicas GenBank.

O estudo dessas sequências permitiu a identificação de nove mutações nos aminoácidos e grande parte delas apresentou variações exclusivas localizadas no NS2A.²¹ Van Boheemen et al. (2017) mostraram mutações na proteína não estrutural NS1 e na proteína estrutural E do ZIKV.²⁶ Donald et al. (2016) identificaram que o ZIKV codifica o sfRNA que inibe a indução do interferon tipo I, sendo responsável por contribuir para a patogênese viral.¹⁵ Aliota et al. (2016) realizaram estudo com macacos rhesus. O estudo apontou que a imunidade provocada pela linhagem africana do ZIKV protegeu animais contra a subsequente infecção pela linhagem asiática do ZIKV.¹²

TÉCNICAS DE CARACTERIZAÇÃO VIRAL

Vinte e quatro estudos apresentaram as técnicas de sequenciamento utilizadas na atualidade. O Sequenciamento de Nova Geração (New Generation Sequencing – NGS) foi a tecnologia mais frequente, descrita e apresentada em dezessete estudos,^{2,8,9,12,14-16,18,20-23,25,26} seguida

pela técnica de Sanger com sete artigos.^{10,11,13,17,19,24,27} Desses, oito estudos foram realizados no Brasil. Sete deles apresentaram o sequenciamento do vírus pela técnica NGS^{2,6,9,15,16,20,28} e um pela técnica de Sanger.²⁷

TÉCNICA SANGER

A Técnica de Sanger, presente em alguns estudos, surgiu em 1977 depois de 24 anos da descoberta do modelo em dupla hélice do DNA realizada por James Watson e Francis Crick em 1953. O objetivo da técnica é obter a ordem das bases nitrogenadas Adenina (A), Citosina (C), Timina (T) e Guanina (G) que compõe o material genético dos seres vivos.²⁹ O método de Sanger automatizado é o utilizado na atualidade. É uma tecnologia classificada como de primeira geração conhecida como “método didesoxi”. Esse tipo de sequenciamento utiliza um DNA molde, um primer de sequenciamento, uma enzima (Taq DNA polimerase, uma mistura contendo precursores de DNA de desoxinucleotídeos (dNTP) e de didesoxinucleotídeos (ddNTP).^{29,30}

Essa técnica é baseada na replicação do DNA de uma sequência de interesse a partir de uma sequência iniciadora (primer), a Taq DNA polimerase adiciona nucleotídeos, até que a nova fita de DNA seja interrompida. Os didesoxinucleotídeos são os responsáveis pela interrupção por não possuírem o grupo hidroxila no carbono 3' da desoxirribose que é necessária para a extensão das cadeias de DNA e, por isso, não podem formar uma ligação com o fosfato 5' do próximo dNTP, terminando a reação de síntese do DNA.^{29,30}

Os ddNTPs são marcados com corantes fluorescentes (corantes fluorescentes substituíram a radiomarcagem o que possibilitou a eletroforese capilar e a automação da técnica),³¹ que permitem uma emissão de comprimento de onda específico da luz quando a amostra é analisada em um sequenciador automático de DNA (primeiros sequenciadores automáticos são do ano de 1986).³² Ao final, o aparelho possibilita análise computadorizada dos resultados baseados em uma série de picos coloridos, correspondentes a cada posição de nucleotídeo da sequência. Os gráficos encontrados são modificados pelo computador para a se-

quência de nucleotídeos correspondentes ao DNA complementar do DNA molde.³⁰

SEQUENCIAMENTO: NGS

Os sequenciadores que utilizam tecnologias de segunda geração foram lançados pela primeira vez em 2005. Estes utilizam tecnologias com uma variedade de métodos que estão agrupados. A associação de protocolos específicos diferencia uma tecnologia da outra e indica o tipo de dado que é produzido em cada plataforma.³³

O NGS sequencia os genomas (DNA) completos. O genoma inteiro é dividido em pequenos fragmentos de DNA que serão ligados a adaptadores designados para leitura aleatória durante a síntese de DNA. Por isso, é conhecido como um sistema de sequenciamento massivamente paralelo.^{29,31}

O primeiro sequenciador comercial lançado foi 454(GS-20), substituído depois pela 454 GS FLX da Roche, usado para deduzir a sequência, ao aferir a produção de pirofosfato conhecido como método de pirosequenciamento, ‘sequência por síntese’ (SBS).²⁹ Depois vieram outras novas técnicas como Solexa que foi adquirido pela Illumina, apelidado de “amplificação de ponte”. Nele o DNA é clivado, os fragmentos de tamanho apropriado são selecionados e ligados a adaptadores nas extremidades.²⁹

A terceira opção que surgiu foi o sequenciamento através de ligação e detecção de oligonucleotídeos (SOLID) da Applied Biosystems (que mudou para Life Technologies).²⁹ A última tecnologia de segunda geração foi a Ion Torrent pertencente também a Life Technologies, conhecida como “pós luz”. Essa titulação se deve a introdução de nucleotídeos não ser feita pela liberação de pirofosfato, mas utilizando a diferença de pH gerada pela liberação de prótons (íons H⁺) durante a polimerização, possibilitada pela tecnologia de metal-óxido-semicondutor.²⁹

Além da tecnologia de segunda geração, hoje já estão disponíveis as tecnologias de terceira geração. Elas são capazes de sequenciar moléculas simples. A Pacific Biosciences corresponde a essa nova geração que é

uma plataforma em tempo real de molécula única, ou seja, essa metodologia possibilita utilizar pouca amostra para a realização do estudo.²⁹

Os Analisadores de Genoma Illumina, IonTorrent, Pacific Biosciences são algumas das plataformas existentes, descritas anteriormente, e apresentadas deste estudo através dos artigos analisados para a caracterização molecular do ZIKV. Já o sequenciador de genoma Roche GS-FLX 454, plataforma Helicoscope Helics são outros instrumentos de análise do material genético, mas que não foram utilizados nos artigos desse estudo, embora façam parte da evolução dessa importante metodologia utilizada nos estudos moleculares. Algumas das plataformas seguem apresentadas resumidamente na tabela 1 abaixo.

NGS sistema	Companhia	Dimensão de leitura pb	Sequenciamento
Ion PGM™	Life Technologies/ IonTorrent	35-200	Ion semiconductor
MiSeq	Illumina	36-250	Síntese com terminador reversível
PacBio RS	Pacific Biosciences	250-10000	Sequenciamento de molécula única
GS FLX	Roche/ 454 Life Sciences	Até 1000	Pirosequenciamento

Quadro 1- Plataformas NGS

Fonte: Adaptado de Seifi M, Ghasemi A, Raeisi S, Heidarzadeh, S. Application of Next-generation Sequencing in Clinical Molecular Diagnostics. Braz. Arch. Biol. Technol. 60:1-15.³¹

O histórico da evolução do sequenciamento segue descrito na linha do tempo com o mapa conceitual, apresentando o resumo dos resultados obtidos.

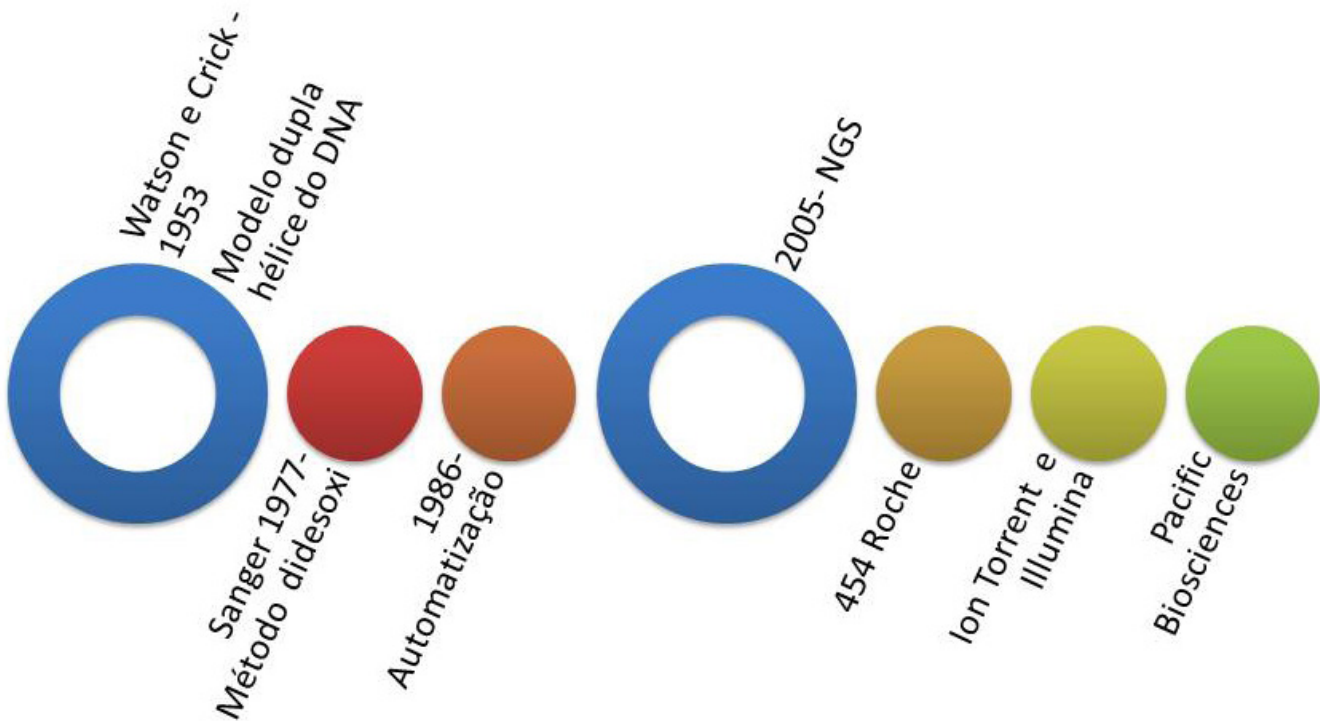


Figura 2- Linha do tempo do sequenciamento

Fonte: Elaborado pelos autores

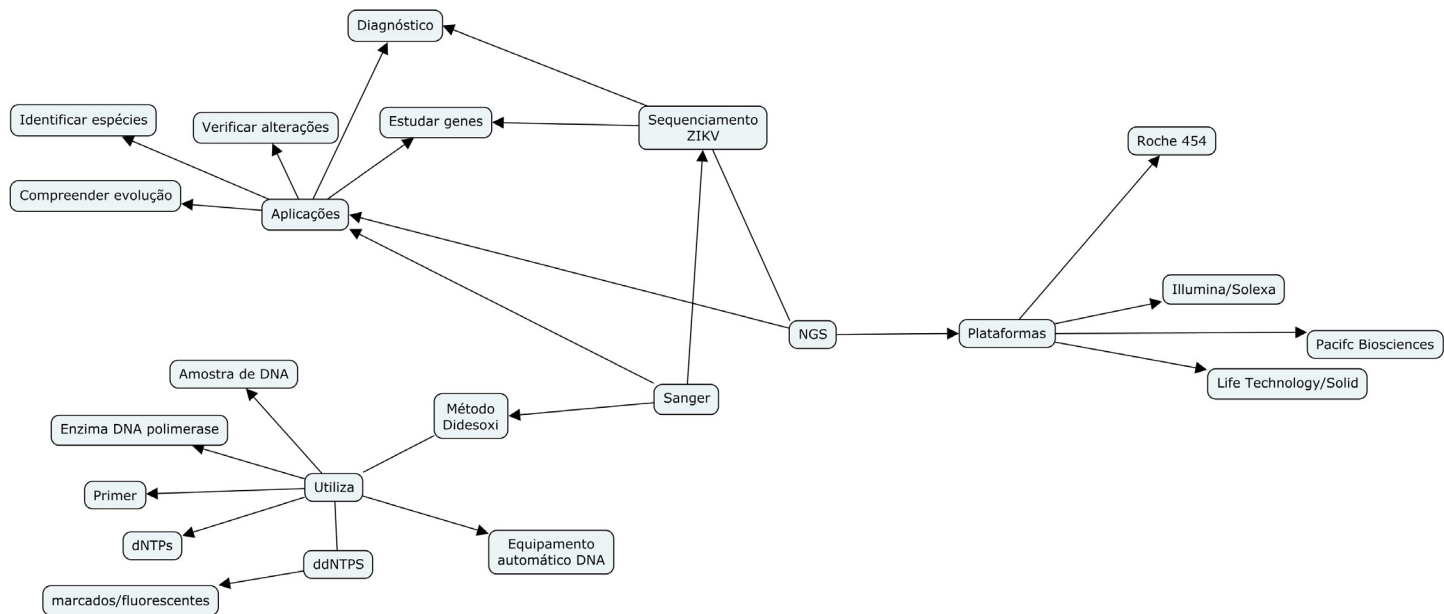


Figura 3 – Mapa conceitual
 Fonte: Elaborado pelos autores

DISCUSSÃO

Segundo Xuan et al (2013), as tecnologias NGS possuem diversas aplicações, tanto para a descoberta de variante rara por sequenciamento do genoma completo ou sequenciamento direcionado para o perfil do transcriptoma de células, tecidos e organismos, identificação de marcadores epigenéticos quanto para o diagnóstico de doenças.³⁴

Os artigos estudados usufruíram de algumas das propriedades geradas pelo sequenciamento. Foi observada uma abordagem maior em relação à análise filogenética que é uma ferramenta importante para delinear a trajetória epidemiológica e evolutiva do vírus, porém é importante manejar melhor essa tecnologia para estudos futuros mais abrangentes para esse vírus emergente.

Escolher a metodologia a ser empregada é de suma importância para os estudos moleculares. Sanger é uma técnica mais antiga que evoluiu com o tempo, não possui a sensibilidade para detectar variantes menores do RNA quasispecies vírus.²⁷ Essa técnica possui como limitação o sequenciamento das extremidades do genoma.⁸ Porém, é padrão-ouro do diagnóstico molecular nas doenças mendelianas, por exemplo, além de ser o método de escolha para o estudo genético clínico com o objetivo de confirmar diagnóstico suspeito e permitir aconselhamento genético.³¹ Essa técnica também possui vantagens que vão desde a facilidade no manuseio, robustez, acessibilidade, baixo custo, até obter as principais proteínas do vírus,²⁷ como as do ZIKV mostrado neste estudo.

As tecnologias NGS aumentaram a velocidade e a capacidade de processamento de sequenciamento de DNA. Entretanto, elas apresentam uma análise de dados complexa e exigem custo para a geração desses dados e conhecimento em relação a escolha do método adequado para o experimento pretendido.^{31,33}

A utilização de ferramentas para a caracterização molecular viral é de suma importância para o estudo da virologia. Essas ferramentas integram investigações epidemiológicas moleculares de surtos de doenças virais, como na recente epidemia causada pelo ZIKV.⁷

Nos artigos analisados, as técnicas de caracterização molecular empregadas possibilitaram o estudo do genoma do ZIKV. No Brasil, esse vírus foi primeiramente identificado entre casos suspeitos de infecção por dengue vírus (DENV) por meio dos métodos de detecção de RNA específicos para ZIKV e o sequenciamento, sendo utilizado como método diagnóstico.^{35,36} Neste estudo, foi possível observar a confirmação de uma infecção emergente e a detecção direta do vírus pelo sequenciamento que demonstrou ser a melhor ferramenta para a confirmação de um novo patógeno.

Além disso, para a investigação das características virais, o sequenciamento do material genético é uma ferramenta essencial para o estudo do ZIKV.⁸ Através deste estudo, também foi possível verificar a utilidade dessa metodologia para identificar variantes virais e mutações relacionadas às cepas circulantes e verificar a dinâmica de circulação viral e filogenética que possibilita estudar a evolução do ZIKV.

CONCLUSÃO

A revisão contribuiu para uma breve compreensão sobre a caracterização molecular do ZIKV. Muitas tecnologias são empregadas para a realização do sequenciamento. NGS e Sanger possibilitaram o estudo do ZIKV. Essas plataformas contêm particularidades importantes que contribuem para as análises moleculares. São metodologias que podem ter várias utilidades desde o estudo do genoma até métodos diagnósticos como no recente surto de casos de ZIKV.

REFERÊNCIAS

- 12- ALIOTA, M.T.; DUDLEY, D.M.; NEWMAN, C.M.; MOHR, E.L.; GELLERUP, D.D.; BREITBACH, M.E. et al. Heterologous Protection against Asian Zika Virus Challenge in Rhesus Macaques. **PLoS Negl. Trop. Dis.** 2016; 10(12) e0005168 2016.
- 9- BARJAS-CASTRO, M.L.; ANGERAMI, R.N.; CUNHA, M.S.; SUZUKI, A.; NOGUEIRA, J.S.; ROCCO, I.M.; MAEDA, A.Y. et al. Probable transfusion-transmitted Zika virus in Brazil. **Transfusion.** 2016 ;56(7):1684-8.
- 13- BARZON, L.; PACENTI, M.; BERTO, A. et al. Isolation of infectious Zika virus from saliva and prolonged viral RNA shedding in a traveller returning from the Dominican Republic to Italy, January 2016. **Euro Surveill** 2016;21(10):1-5.

- 1- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Protocolo de Vigilância e Resposta à Ocorrência de Microcefalia e/ou Alterações do Sistema Nervoso Central (SNC) **Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional - ESPII** [Internet]. Brasília: 2016 [citado 2018 mai 10]. Disponível em: <<http://combateades.saude.gov.br/images/sala-de-situacao/Microcefalia-Protocolo-de-vigilancia-e-resposta-10mar2016-18h.pdf>>. Acesso em: 10 de maio 2018.
- 2- CALVET, G.; AGUIAR, R.S.; MELO, A.S.; SAMPAIO, S.A.; FILIPPIS, I.; FABRI, A. et al. Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. **Lancet Infect Dis**. 2016;16:653-60.
- 27- CABRAL, G.B.; FERREIRA, J.L.; SOUZA, R.P.; CUNHA, M.S.; LUCHS, A.; FIGUEIREDO, C.A.; BRÍGIDO, L.F. Simple protocol for population (Sanger) sequencing for Zika virus genomic regions. **Mem Inst Oswaldo Cruz** [Internet]. 2018 [citado 2018 mai 15]; 113(1)38-44. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29185594>> Acesso em: 15 mai. 2018.
- 28- CAIRES-JÚNIOR, L.C.; GOULART, E.; MELO, U.S.; ARAUJO, B.H.; ALVIZI, L.; SOARES-SCHANOSKI, A. et al. (2018). Disordant congenital Zika syndrome twins show differential in vitro viral susceptibility of neural progenitor cells. **Nat Comm**. [Internet] 2017[cited 2018 jun 23]; (457):1-11. Available from: < <https://www.nature.com/articles/s41467-017-02790-9>>. Acesso em: 23 jun.2018.
- 10- DÍAZ-QUÍÑONEZ, J.; ESCOBAR-ESCAMILLA, N.; WONG-ARÁMBULA, C.; VÁZQUEZ-PICHARDO, M.; TORRES-LONGORIA, B.; LÓPEZ-MARTÍNEZ, I. et al. Asian Genotype Zika Virus Detected in Traveler Returning to Mexico from Colombia, October 2015. **Emerg Infect Dis**. 2016;22(5):937-939.
- 15- DONALD, C.L.; BRENNAN, B.; CUMBERWORTH, S.L.; REZELJ, V.V.; CLARK, J.J.; CORDEIRO, M.T. et al. Full Genome Sequence and sRNA Interferon Antagonist Activity of Zika Virus from Recife, Brazil. **PLoS Negl. Trop. Dis**. 2016; 10: e0005048. eCollection 2016.
- 20- FARIA, N.R.; AZEVEDO, A.S.; KRAEMER, M.U.; SOUZA, R.; CUNHA, M.S.; HILL, S.C. et al. Zika virus in the Americas: early epidemiological and genetic findings. **Science** 2016; 352: 345-349.
- 22- GRUBAUGH, N.D.; LADNER, J.T.; KRAEMER, U.M.; DUDA, G.; TAN, A.L.; GAN-GAVARAPU, K. et al. Genomic epidemiology reveals multiple introductions of Zika virus into the United States. **Nature** [Internet]. 2017 [cited 2018 jul 2];546:401-420. Available from: < <http://dx.doi.org/10.1038/nature22400>> Acesso em: 2 jul. 2018.
- 36- GUBIO, S.; CAMPOS, G.S.; ANTONIO, C. BANDEIRA.; SARDI S.I. Zika Virus Outbreak, Bahia, **Brazil Emerg infect dis** [Internet]. 2015 [citado 2018 jul 10];21(10)1885-86. Disponível em:< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4593454/pdf/15-0847.pdf>> Acesso em: 10 jul.2018.
- 29- HEATHER, J.M.; CHAIN, B. The sequence of sequencers: The history of sequencing DNA. **Genomics** 2016, 107, 1-8.
- 7- LADNER, J.T.; KUHN, J.H.; PALACIOS, G. Standard finishing categories for high-throughput sequencing of viral genomes. **Rev Sci Tech**. 2016 ;35(1):43-52.
- 8- LIU L.; ZHANG, S.; WU, S.J.; LI, A.; ZHANG, H.; WU, W.; TAN, Q.; LI, C.; ZHANG,

Q.; ZHOU, H.; LIANG, M.; KE, C.; LI, D. Identification and genetic characterization of Zika virus isolated from an imported case in China. **Infect Genet Evol** 2017;48:40–46.

14- LADNER, J.T.; WILEY, M.R.; PRIETO, K.; YASUDA, C.Y.; NAGLE, E.; KASPER, M.R.; REYES, D.; VASILAKIS, N.; HEANG, V.; WEAVER, S.C.; HADDOW, A.; TESH, R.B.; SOVANN, L.; PALACIOS, G. 2016. Complete genome sequences of five Zika virus isolates. **Genome Announc.** 4(3):e00377-16. eCollection 2016.

18- LANCIOTTI, R.S.; LAMBERT, A.J.; HOLODNIY, M.; SAAVEDRA, S.; CASTILLO SIGNOR, L.C. Phylogeny of Zika Virus in Western Hemisphere, 2015. **Emerging Infectious Dis.** 22(5):933-35.

17- LEDNICKY, J.; DEROGHARS, V.M.; BADRY, M.E.; LOEB, J.; TAINATELISMA, T.; CHAVANNES, S.; ANILIS, G et al. Zika virus outbreak in Haiti in 2014: Molecular and clinical data. **PLOS Negl. Trop. Dis.** 2016;10(4): e0004687.

24- L'HUILLIER, A.G.; LOMBOS, E.; ELAINE, T.E.; PERUSINI, S.; ESHAGHI, A.; NAGRA, S. et al. Evaluation of Altona Diagnostics RealStar Zika Virus Reverse Transcription-PCR Test Kit for Zika Virus PCR Testing. **J. Clin. Microbiol.** 55:1576–1584.

3- MLAKAR, J.; KORVA, M.; TUL, N.; POPOVIĆ, M.; POLJŠAK-PRIJATELJ, M.; MRAZ, J. et al. Zika virus associated with microcephaly. **N Engl J Med.** 2016; 374(10): 951-8.

4- MARTINES, R.B.; BHATNAGAR, J.; KEATING, M.K.; SILVA-FLANNERY, L.; MUEHLENBACHS, A.; Gary, J. et al. Notes from the field: evidence of Zika virus infection in brain and placental tissues from two congenitally infected newborns and two fetal losses - Brazil, 2015. **Morb Mortal Wkly Rep** [Internet]. 2016[cited 2018 may 3]; 65: 159-60. Available from: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26890059>> Acesso em: 3 de mai. 2018.

25- METSKY, H.C.; MATRANG, C.B.; WOHL, S.; SCHAFFNER, S.F.; FREIJE, C.A.; WINNICKI, S.M. et al. Zika virus evolution and spread in the Americas. **Nature** [Internet] 2017 [cited 2018 jun 23];546:411-28. Available from:< <http://dx.doi.org/10.1038/nature22402>>. Acesso em 23 de jul. 2018.

33- METZKER, M.L. Sequencing Technologies- The next generation. **Nature.** 2010;11:31-46.

6- NACCACHE, S.N.; THÉZÉ, J.; SARDI, S.I.; SOMASEKAR, S.; GRENINGER, A.L.; BANDEIRA, A.C.; et al. Distinct Zika Virus Lineage in Salvador, Bahia, Brazil. **Emerg Infect Dis** [Internet]. 2016[cited 2018 may 20];22(10):1788-1792. Available from: <<https://dx.doi.org/10.3201/eid2210.160663>>. Acesso em: 20 mai. 2018.

35- NASCIMENTO, B.L.; SIQUEIRA, C.M.; COELHO, G.E.; SIQUEIRA JÚNIOR, J.B. Dengue em gestantes: caracterização dos casos no Brasil, 2007-2015. **Epidemiol. Serv. Saude** [Internet]. 2017[citado 2018 jul 23]; Brasília, 26(3):433-442. Disponível em:<<http://www.scielo.br/pdf/ress/v26n3/2237-9622-ress-26-03-00433.pdf> 11 05 2018> Acesso em: 23 jul.2018.

5-ORGANIZAÇÃO PAN AMERICANA DA SAÚDE. OPAS. **Organização Mundial da Saúde anuncia emergência de saúde pública de importância internacional** [Internet]. Brasília: 2016 [citado 2018 mai 18]. Disponível em: <https://www.paho.org/bra.../index.php?option=com_content&view=article&id=4991:organizacao-mundial-da-saude-anuncia-emergencia-de-saude-publica-de-importancia-internacional&Itemid=812>. Acesso em: 18 mai.2018.

30- RUSSELL, P.J. **iGenetics A Molecular Approach.** 3 rd ed [e-book]. San Francisco: Pearson; 2010. p. 183-187.

- 16- SARDI, S.I.; SOMASEKAR, S.; NACCACHE, S.N.; BANDEIRA, A.C.; TAURO, L.B.; CAMPOS, G.S. et al. Coinfections of Zika and chikungunya viruses in Bahia, Brazil, identified by metagenomic next-generation sequencing. **J. Clin. Microbiol.** 2016; 54: 2348–2353.
- 23- SE HG , DONG HS, DAESANG L, JEYOUN J, Min YK; Jaehun J et al. Whole-genome sequence analysis of Zika virus, amplified from urine of traveler from the Philippines. **Virus Genes** [internet]. 2017 [cited 2018 may 20]; 53 (6):918–921. Available from: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28795266>>. Acesso em: 20 de mai. 2018.
- 31- SEIFI, M.; GHASEMI, A.; RAEISI, S.; HEIDARZADEH, S. Application of Next-generation Sequencing in Clinical Molecular Diagnostics. **Braz. Arch. Biol. Technol.** 2017; 60:1-15. e1716041.
- 32- SMITH, L.M.; SANDERS, J.Z.; KAISER, R.J.; HUGHES, P.; DODD, C.; CONNELL, C.R.; HEINER, C.; KENT, S.B.; HOOD, L.E . Fluorescence Detection in Automated DNA Sequence Analysis. **Nature.** 1986;321 (6071): 674–79.
- 19- TOGNARELLI, J.; ULLOA, S.; VILLAGRA, E.; LAGOS, J.; AGUAYO, C.; FASCE, R. et al. A report on the outbreak of Zika virus on Easter Island, South Pacific, 2014. **Arch Virol.** 2016;161:665–668.
- 26- VAN BOHEEMEN, S.; TAS, A.; ANVAR, S.Y.; VAN GROOTVELD, R.; ALBULESCU, I.C.; BAUER, M.P.; et al. Quasispecies composition and evolution of a typical Zika virus clinical isolate from Suriname. **Sci Rep.** 2017; 7(1):1-7.
- 34- XUAN, J.; YU, Y.; QING, T.; GUO, L.; SHI, L. Next-generation sequencing in the clinic: promises and challenges. **Cancer letters.** 2013;340(2):284–95.
- 11- DENG, Y.Q.; ZHAO, H.; LI, X. F.; ZHANG, N. N.; LIU, Z. Y.; JIANG, T. et al. Isolation, identification and genomic characterization of the Asian lineage Zika virus imported to China. *Sci. China Life Sci.* 2016; 59(4): 428–430.
- 21- YUDHAPUTRIA, F.A.; TRIMARSANTOA, H.; PERKASAA, A.; YOHANA, B.; HARYANTOB, S.; WIYATNOA, A.; WIYATNO, A et al. Genomic characterization of Zika virus isolated from Indonesia. **Virology** 2017;510 :248–251.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DE ZIKA VÍRUS: ÊNFASE NA INFECÇÃO DURANTE A GESTAÇÃO

Nathália Siqueira Sardinha da Costa Gomes^{1,2}, Marcela de
Sousa Carvalho¹, Laura Carolina Albino de Moraes, Livia Aires
Coutinho¹, Angela Ferreira Lopes¹, Valéria Christina de Rezende
Féres¹, Virgínia Faria Alves¹

Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Goiás, Brasil
Laboratório de Saúde Pública Dr. Giovanni Cysneiros (LACEN-GO), Secretaria de Estado
da Saúde de Goiás.

*E-mail para correspondência: valves.ufg@gmail.com

RESUMO

O vírus zika (ZIKV) pertence ao gênero Flavivírus, família Flaviviridae e é transmitido principalmente pelo mosquito *Aedes Aegypti*. O ZIKV foi detectado pela primeira vez no Brasil em 2015, em amostras de soro de pacientes com suspeita clínica de dengue. A partir de 2016, uma epidemia estendeu-se ao território brasileiro com 130.701 casos confirmados. Devido ao risco do desenvolvimento de anormalidades neurológicas nos conceitos infectados por ZIKV, o diagnóstico laboratorial é aplicado na confirmação da suspeita da infecção durante a gestação. Os principais testes utilizados no diagnóstico de infecção aguda são: a) detecção do ácido nucléico viral por transcriptase reversa seguida da reação em cadeia da polimerase (RT-PCR); b) detecção de anticorpos IgM antizika por ensaios sorológicos. Entretanto, uma importante limitação pode ser observada nestes ensaios sorológicos, devido à ocorrência de reatividade cruzada de anticorpos contra diferentes flavivírus, durante a execução da técnica. Para tanto, o teste de soroneutralização por redução de placas (SNRP) é considerado padrão ouro na detecção de anticorpos sorotipo específico, e é aplicado na confirmação da infecção por ZIKV na fase de

convalescência da doença. Desta forma, em áreas endêmicas e naquelas onde existe circulação simultânea de outros flavivírus, o diagnóstico laboratorial da infecção por ZIKV em gestantes é ferramenta fundamental para permear o acesso destas, ao protocolo de acompanhamento da família e de desenvolvimento da criança, o qual é ofertado no Sistema Único de Saúde do Ministério da Saúde.

Palavras-chave: Diagnóstico laboratorial. Zika Vírus. Gestantes. Sorologia.

INTRODUÇÃO

O vírus zika (ZIKV) pertence ao gênero Flavivírus, família Flaviviridae e é transmitido pelos mosquitos do gênero *Aedes*, especialmente o *Aedes Aegypti*.¹ Foi isolado pela primeira vez em primatas não humanos em Uganda, durante um estudo para isolamento do vírus da febre amarela, em macaco Rhesus na floresta Zika, em 1947.² Desde então, evidências sorológicas de infecção em humanos foram descritas em países da África, Ásia, Oceania e identificado nas Américas a partir de 2014.³

No Brasil, em março de 2015, o ZIKV foi detectado pela primeira vez em amostras de soro de pacientes com suspeita clínica de dengue, e no mesmo ano, observou-se um aumento nos casos de microcefalia e de outras desordens neurológicas, que foram posteriormente associadas à infecção por ZIKV durante o período gestacional.⁴ O avanço da epidemia pelo Brasil e países da América Latina em 2016, levou a Organização Mundial de Saúde (OMS) a declarar Situação de Emergência Internacional em Saúde Pública.⁵

Em 2016, Araújo⁶ e colaboradores demonstraram associação de risco entre infecção por ZIKV durante a gestação e o desenvolvimento de microcefalia em neonatos, durante epidemia de microcefalia em Recife-PE. Estudo de coorte conduzido por Brasil⁷ em 2017 observou que, as crianças nascidas de mães com suspeita de infecção por ZIKV, apresentaram com maior frequência microcefalia, calcificações cerebrais e restrições de crescimento fetal, além de uma variedade de achados neurológicos, detectando o risco de se contrair ZIKV durante a gestação. Dessa forma, a infecção por ZIKV durante a gestação é, sobretudo uma preocupação para o risco de infecção congênita sendo, portanto, fundamental a confirmação laboratorial dos casos.⁸

Dentre os testes aplicados para o diagnóstico laboratorial da infecção por ZIKV os principais são: a) detecção do ácido nucléico viral, pela técnica de transcriptase reversa seguida da reação em cadeia da polimerase (RT-PCR), realizada em amostras soro e/ou urina, coletadas de pacientes com até 5 ou 14 dias do início de sintomas, respectivamente; b) detecção de anticorpos IgM antizika, por ensaios sorológicos, em amostras de soro coletadas após cinco dias do início de sintomas.⁹

Este capítulo tem o objetivo de descrever as principais características dos testes laboratoriais aplicados ao diagnóstico da infecção por ZIKV, com ênfase na importância deste, frente a suspeita clínica de infecção durante a gestação.

METODOLOGIA

Uma revisão da literatura foi realizada nas bases de dados do PubMed, Medline (Medical Line) e Lilacs (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), no mês de maio de 2018, utilizando os seguintes descritores: ZIKV AND laboratory AND diagnosis; ZIKV AND neutralization.

Foram excluídos os artigos que não tratavam sobre o diagnóstico laboratorial de ZIKV em gestantes, que não estavam disponíveis na íntegra, que estavam fora do idioma escolhido (inglês, espanhol e/ou português), que apresentavam conteúdos referentes à transmissão, vetor, tratamento e diagnóstico de microcefalia, assim como as publicações duplicadas. Ao final foi aplicado um filtro para limitar o período de publicação entre os anos de 2013 a 2018.

Publicações técnicas da Organização Mundial de Saúde (OMS), Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), Centro de Controle e Prevenção de Doença (CDC) e do Ministério da Saúde (MS), com a temática deste estudo também foram incluídas.

RESULTADOS

Inicialmente 324 artigos foram identificados, dentre estes, quinze foram incluídos neste estudo e adicionados onze documentos e informes técnicos publicados por órgãos oficiais.

A partir dos documentos selecionados os seguintes assuntos foram categorizados: (a) aspectos gerais sobre o diagnóstico laboratorial de ZIKV; (b) diagnóstico molecular por transcriptase reversa seguida da reação em cadeia da polimerase (RT-PCR); (c) teste rápido – imunocromatografia (TR); (d) ensaio imunoenzimático de captura para detecção de anticorpos IgM - MAC-ELISA; (e) teste de soroneutralização por redução de placas (SNRP).

ASPECTOS GERAIS SOBRE O DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DE ZIKV

O diagnóstico laboratorial do ZIKV apresenta relevância em saúde pública, especialmente quando a suspeita de infecção ocorre em gestantes, devido aos possíveis desfechos clínicos desfavoráveis que acometem o conceito.¹⁰ Este diagnóstico pode ser realizado em uma variedade de espécimes clínicos como plasma, líquido cefalorraquidiano (LCR), vísceras, saliva, sêmen, placenta e especialmente em soro e urina, materiais mais utilizados na rotina de diagnóstico.^{9,11}

Segundo o Guia de Vigilância em Saúde, do Ministério da Saúde do Brasil,¹² o diagnóstico do ZIKV deve ser realizado em conjunto aos testes de diagnóstico para dengue e chikungunya, tanto para a realização do RT-PCR quanto para a realização de testes sorológicos, devido à similaridade clínica das infecções causadas por estes vírus.^{9,13} Adicionalmente, se o diagnóstico permanecer inconclusivo, após a realização destes testes, orienta-se conduzir uma investigação clínica-laboratorial de forma que outros agentes infecciosos devam ser pesquisados como: parvovírus B-19, rubéola, sarampo, riquetsioses, malária e leptospirose.¹²

Em Goiás, centro-oeste do Brasil, o Laboratório de Saúde Pública Dr. Giovanni Cysneiros (LACEN-GO), pertencente ao sistema nacional de laboratórios de saúde pública (SISLAB)¹⁴ do Ministério da Saúde, realiza testes de diagnósticos para confirmação da infecção por ZIKV, assim como, gerencia a distribuição de testes rápidos e de enzima-imunoensaio aos municípios do estado.¹⁵

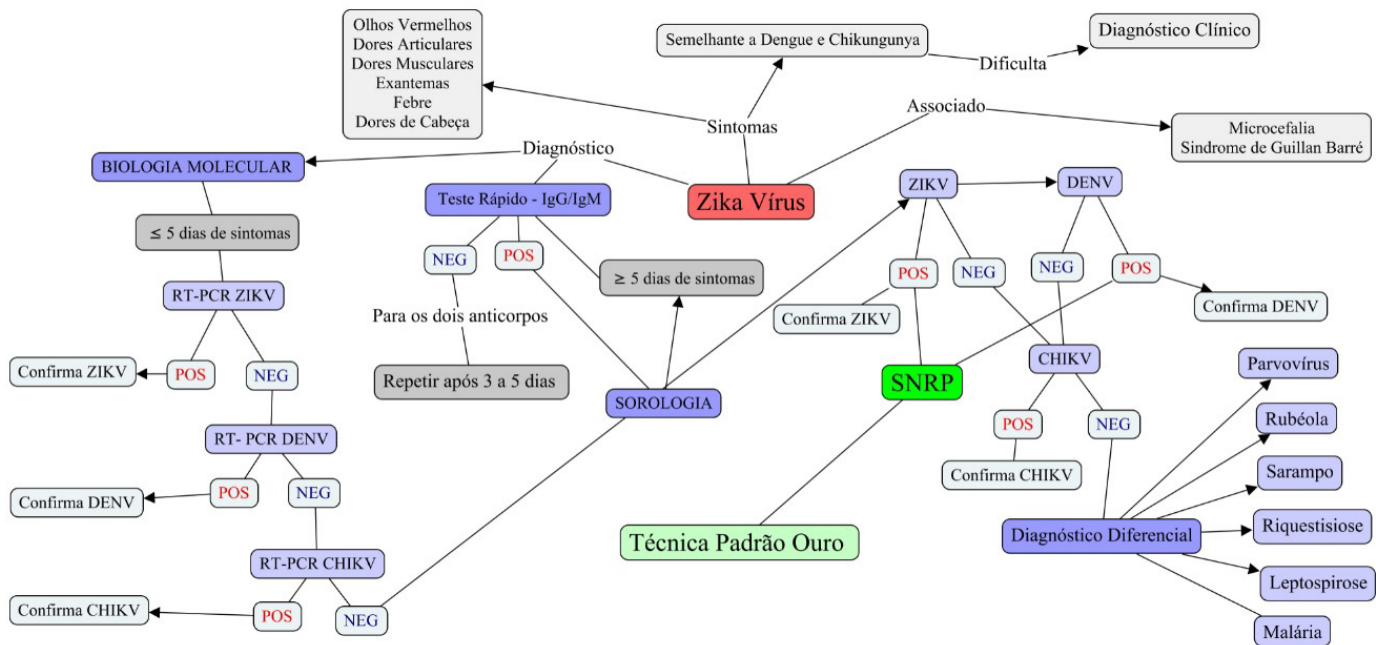


Figura 1 – Mapa conceitual do diagnóstico laboratorial de zikv

Fonte: Elaborado pelos autores.

DIAGNÓSTICO MOLECULAR POR TRANSCRIPTASE REVERSA SEGUIDA DA REACÇÃO EM CADEIA DA POLIMERASE (RT-PCR)

O diagnóstico do ZIKV baseia-se principalmente nesta técnica, pois é um teste altamente sensível e específico que detecta o ácido nucléico pela amplificação do DNA a partir do RNA viral.^{12,13}

Esta técnica é aplicada no diagnóstico do material genético do vírus, ainda na fase aguda da infecção, quando o vírus está presente no LCR ou na corrente sanguínea (viremia) em até cinco dias após o início dos sintomas, ou na urina onde o vírus é excretado por um período maior de tempo (em média até 15 dias)^{11,13,16} ou, em caso de óbito quando o vírus pode ser pesquisado diretamente em vísceras, placenta, ou até mesmo no feto.¹²

O resultado de RT-PCR confirma a infecção por ZIKV, entretanto, um resultado negativo, realizado em amostra coletada após o período de viremia não descarta tal infecção e, portanto, testes sorológicos são indicados para completar a investigação laboratorial.^{17,18}

Estudo realizado por Araújo¹⁹ e colaboradores, mostrou que um resultado de RT-PCR negativo não descarta a infecção por zika vírus que pode ocorrer devido a baixa carga viral e/ou ao tempo entre a replicação viral e a realização do teste. Neste estudo, a utilização do teste de soroneutralização por redução de placas (SNRP) possibilitou à identificação de anticorpos neutralizantes nas mães participantes do estudo, mostrando que uma parte da população estudada já tinha sido infectada pelo vírus.

TESTE RÁPIDO – IMUNOCROMATOGRAFIA

Este é um teste rápido para a detecção de anticorpos IgM e IgG antizika que são imobilizados em uma membrana de nitrocelulose contendo antígenos zika específicos. É aplicado na prática clínica como triagem de casos suspeitos de infecção por ZIKV, devido à alta sensibilidade e sua disponibilidade nas unidades básicas de saúde. Este teste é realizado principalmente em gestantes e neonatos com suspeita de in-

fecção por ZIKV, deve ser realizado após cinco dias de sintomas, quando anticorpos podem ser detectados na corrente sanguínea. Segundo critério do Ministério da Saúde, um resultado positivo sugere a infecção, porém não confirma tal suspeita e, por isso requer coleta de uma segunda amostra a qual deverá ser encaminhada ao laboratório de referência para realização de técnica sorológica para confirmação do caso.^{20,21}

ENSAIO IMUNOENZIMÁTICO DE CAPTURA PARA DETECÇÃO DE ANTICORPOS IGM – MAC ELISA

Ensaio do tipo enzimaimunoensaio (ELISA) in-house, que tem como objetivo a identificação de anticorpos IgM específicos anti-zika e é utilizado para confirmação da infecção em amostras coletadas após cinco dias da suspeita da infecção, quando anticorpos estarão detectáveis na corrente sanguínea.¹³ Estes anticorpos podem ser detectados em até 90 dias após a infecção.¹²

O teste baseia-se em uma reação de antígeno-anticorpo, utiliza-se uma placa de estireno, revestida com IgM anti-humano, o qual captura anticorpos IgM antizika presentes na amostra de soro, após esta etapa é adicionado um antígeno recombinante e um anticorpo monoclonal, tendo como resultado final uma reação de cor.²² Sua limitação é a reação cruzada entre flavivírus, dessa forma testes mais específicos é indicada para a confirmação como SNRP. Os títulos de anticorpos neutralizantes aparecem simultaneamente ao IgM e podem permanecer por vários anos.^{16,22}

Devido a todas as limitações dos testes sorológicos a Organização Mundial de Saúde (OMS) e o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) preconizam como teste padrão ouro para a detecção do anticorpo de zika a realização da técnica de SNRP para conclusão dos casos indefinidos pela sorologia, ou quando não for possível a realização do teste de detecção de RNA.^{9,17}

TESTE DE SORONEUTRALIZAÇÃO POR REDUÇÃO DE PLACAS (SNRP)

Esta técnica foi desenvolvida ainda na década de 50, é considerada a técnica padrão ouro para a detecção de anticorpos sorotipo específico e é indicada para a confirmação da infecção por ZIKV durante a fase de convalescência da doença. No caso de uma suspeita de infecção por ZIKV a SNRP pode ser realizada para detectar anticorpos neutralizantes antizika e, assim, poderá além de caracterizar a resposta imune, identificar o sorotipo infectante quando utilizado amostras pareadas. Baseia-se na neutralização do vírus por anticorpos presentes nas amostras testes, sendo essa neutralização visualizada através de uma redução no número de placas formadas (áreas de infecção celular).²³

Esta técnica é uma importante ferramenta para distinguir a infecção por ZIKV de outros flavivírus, entretanto, é uma técnica laboriosa, demorada e que requer qualificação profissional específica para a sua execução, sendo atualmente realizada em laboratórios de referência.^{23,24}

Estudos relatam a utilização desta técnica para detecção de anticorpos neutralizantes (AcN) específicos da infecção ou para complementação do diagnóstico nos casos de reação cruzada na sorologia.^{6,9,19,25} Os títulos de anticorpos neutralizantes aparecem simultaneamente ao IgM e podem permanecer por vários anos.²²

Teste	Amostra	Coleta, dias de sintomas	Limitação	Interpretação
RT-PCR	Soro, Plasma, LCR	≤ 5 dias	- Não detecta o RNA viral após o período de viremia.	- Se positivo confirma a infecção.
	Urina	≤ 14 dias	- A infecção de ZIKV, na maioria dos casos é assintomática, ou apresenta sintomas leves dificultando a coleta de amostras em tempo oportuno para pesquisa de RNA viral.	- Se negativo não exclui a infecção e a amostra deve ser encaminhada para a realização de testes sorológicos.
	Visceras, Saliva, Sêmem	-		
TR	Soro	≥ 5 dias	- Baixa especificidade.	- Se positivo encaminhar para sorologia. -Se negativo para os dois anticorpos, repetir após 3 a 5.
MAC-ELISA	Soro, LCR	≥ 5 dias	- Possível reatividade cruzada com outros flavivírus circulantes na região.	- Encaminhar para a SNRP, quando uma reação cruzada entre os flavivírus for detectada.
SNRP	Soro	≥ 5 dias	- Técnica laboriosa e que demanda tempo.	- Confirma a infecção através da detecção de AcN.

Legenda: RT-PCR - transcriptase reversa seguida da reação em cadeia da polimerase; LCR - líquido cefalorraquidiano; ZIKV – zika vírus; TR – Teste Rápido; MAC-ELISA – ensaio enzimaímunoensaio; SNRP – soroneutralização por redução de placas;

Quadro 1 – Testes laboratoriais aplicados ao diagnóstico de zikv

Fonte: Elaborado pelos autores.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste capítulo foram descritas as principais técnicas aplicadas ao diagnóstico laboratorial de ZIKV, com o intuito de enfatizar a importância deste diagnóstico no contexto da suspeita de infecção durante a gestação, frente aos desfechos clínicos desfavoráveis que podem acometer o conceito infectado por ZIKV.

A realização de RT-PCR é de grande relevância para o diagnóstico de zika, visto que a detecção de RNA viral nas amostras analisadas confirma a infecção. Entretanto, o período oportuno para realizar a coleta de amostras para esta técnica é curto, devido ao período de viremia da doença, período este em que o vírus é detectado na corrente sanguínea.²⁴ A análise da urina permite uma extensão do período de coleta de amostra para realização deste diagnóstico, visto que a excreção do vírus por esta via é prolongada.²²

No final da fase aguda da doença os testes sorológicos são os mais indicados para realizar o diagnóstico de zika. O diagnóstico sorológico da infecção por ZIKV, através da detecção de anticorpos da classe IgM, é amplamente utilizado na prática clínica, entretanto tem sido um grande desafio nos ensaios sorológicos, especialmente quando são analisadas amostras de pacientes provenientes de áreas onde ocorre a circulação simultânea de diferentes flavivírus como: zika, dengue e febre amarela.^{8,22}

Devido à limitação relacionada à detecção de anticorpos inespecíficos por estas técnicas, órgãos oficiais como a OMS e o CDC orientam que o resultado positivo de IgM para ZIKV deve ser referido como “presumível positivo” e os resultados inconclusivos (quando é encontrada positividade para dois ou mais vírus pesquisados), devem ser testados por SNRP, que é um teste altamente específico para confirmação desses casos discordantes, para averiguação de uma reação cruzada entre os flavivírus, auxiliando no diagnóstico destas gestantes.^{9,17,23}

Nesta revisão, observou-se que, na maioria das publicações relacionadas ao diagnóstico de ZIKV a técnica de SNRP é empregada para confirmar e auxiliar na detecção de anticorpos neutralizantes destas gestantes.^{6,19,25,26}

Dessa forma, alternativas para a confirmação da infecção por ZIKV devem ser implantadas, devido à reação cruzada nos ensaios sorológicos. Como a melhor forma de identificar problemas no conceito e diagnosticando a mãe, a aplicação de testes mais específicos que proporcionem um diagnóstico preciso se faz necessária principalmente em áreas endêmicas, para permear o acesso destas, ao protocolo de acompanhamento da família e de desenvolvimento da criança, o qual é ofertado no Sistema Único de Saúde do Ministério da Saúde.

REFERÊNCIAS

6. ARAUJO, T.V.B. de; RODRIGUES, L.C.; XIMENES, R.A.A.; MIRANDA- FILHO, D.B.; MONTARROYOS, U.R.; MELO, A.P.L. de; et al. Association between Zika virus infection and microcephaly in Brazil, January to May, 2016: preliminary report of a case-control study. *Lancet Infect Dis.* 2016; 16: 1356–63.
19. ARAUJO, T.V.B. de; XIMENES, R.A.A.; MIRANDA-FILHO, D.B.; SOUZA, W.V.; MONTARROYOS, U.R.; MELO, A.P.L. de; et al. Association between microcephaly, Zika virus infection, and other risk factors in Brazil: Final report of a case-control study. *Lancet Infect Dis.* 2018; 18: 328-36.
21. BRASIL. Fundação Baiana de Pesquisa Científica e Desenvolvimento Tecnológico, Fornecimento e Distribuição de Medicamentos – BAHIAFARMA. Teste Rápido Zika IgG / IgM Combo Bahiafarma [Internet]. Bahia: c2016. Disponível em: <http://www.cosemssp.org.br/wp-content/uploads/2017/12/Instru%C3%A7%C3%B5es-de-Uso-Zika-IgG-IgM-Combo-01.pdf>.
14. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Sistema Nacional de Laboratórios de Saúde Pública (SISLAB) [Internet]. Brasília: c2018. Disponível em: <http://portalms.saude.gov.br/acoes-e-programas/sistema-nacional-de-laboratorios-de-saude-publica-sislab/sistema-nacional-de-laboratorios-de-saude-publica-sislab>.
20. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde/Secretaria de Atenção à Saúde. Orientações integradas de vigilância e atenção à saúde no âmbito da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional [Internet]. Brasília: c2017. Disponível em: <http://portalquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/dezembro/12/orientacoes-integradas-vigilancia-atencao.pdf>.
12. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde – volume 2 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde, 2017. Disponível em: http://www.hc.ufu.br/sites/default/files/tmp/volume_2_guia_de_vigilancia_em_saude_2017.pdf.
7. BRASIL, P.; PEREIRA, J.P.; MOREIRA, M.E.; NOGUEIRA, R.M.R.; DAMASCENO, L.; WAKIMOTO, M. et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro. *N Engl J Med.* 2016; 375(24): 2321–34.
25. CASTANHA, P.M.S.; NASCIMENTO, E.J.M.; BRAGA, C.; CORDEIRO, M.T.; CARVALHO, O.V. DE; MENDONÇA, L.R. DE; et al. Dengue Virus-Specific Antibodies Enhance Brazilian ZikaVirus Infection. *J Infect Dis.* 2017; 215: 781–5.

9. CDC. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Updated: Interim Guidance for Health Care Providers Caring for Pregnant Women with Possible Zika Virus Exposure – United States (Including U.S. Territories). CDC; July 2017 [Internet], c2017. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/66/wr/mm6629e1.htm>.
18. CDC. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Updated: Interim Guidance for the Diagnosis, Evaluation, and Management of Infants with Possible Congenital Zika Virus Infection — United States, October 2017 [Internet]. CDC; c2017. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/66/wr/mm6641a1.htm>.
16. CHARREL, R.N.; LEPARC-GOFFART, I.; PAS, S.; LAMBALLERIE, X. de; KOOPMANS, M.; REUSKEN, C. Background review for diagnostic test development for Zika virus infection. *Health Organ Bull* [Internet]. 2016; 94:574–584D. Available from: <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.16.171207>.
2. DICK, G.W.A.; KITCHEN, S.F.; HADDOW, A.J. Zika Virus (I): isolation and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1952; 46(5): 509–20.
11. EPPES, C.; RAC, M.; DUNN, J.; VERSALOVIC, J.; MURRAY, K.O.; SUTER, M.A. et al. Testing for Zika virus infection in pregnancy: key concepts to deal with an emerging epidemic. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2017; 216(3): 209–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2017.01.020>.
15. GOIÁS. Secretaria de Estado da Saúde. Manual de procedimentos, coleta, acondicionamento, transporte e rejeição de amostras biológicas. [Internet]. Goiânia: c2017. Disponível em: <http://www.saude.go.gov.br/wp-content/uploads/2016/12/manual-de-procedimentos-2017-final.pdf>.
26. GRANGER, D.; HILGART, H.; MISNER, L.; CHRISTENSEN, J.; BISTODEAU, S.; PALM, J. et al. Serologic Testing for Zika Virus: Comparison of Three Zika Virus IgMScreening Enzyme-Linked Immunosorbent Assays and Initial Laboratory Experiences. *J Clin Microbiol*. 2017; 55(7): 2127–36.
22. LANDRY, M.L.; ST. GEORGE, K. Laboratory Diagnosis of Zika Virus Infection. *Arch Pathol Lab Med*. 2017; 141: 60–7.
8. LAZEAR, H.M.; DIAMOND, M.S. Zika Virus: New Clinical Syndromes and Its Emergence in the Western Hemisphere. *J Virol*. 2016; 90(10): 4864–75.
3. MUSSO, D.; GUBLER, D.J. Zika Virus. *Clin Microbiol Rev*. 2016; 29(3): 487–524.
13. PLOURDE, A.R.; BLOCH, E.M. A literature Review of Zika Virus. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2016; 22(7): 1185–92. Available from: <https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/22/7/pdfs/15-1990.pdf>.
10. SINGH, R.K.; DHAMA, K.; KARTHIK, K.; TIWARI, R.; KHANDIA, R.; MUNJAL, A. et al. Advances in Diagnosis, Surveillance, and Monitoring of Zika Virus: An update. *Front Microbiol*. 2018; 8: 1–17.
24. SHAN, C.; ORTIZ, D.A.; YANG, Y.; WONG, S.J.; KRAMER, L.D.; SHI, P.-Y. et al. Evaluation of a Novel Reporter Virus Neutralization Test for Serological Diagnosis of Zika and Dengue Virus Infection. *J Clin Microbiol*. 2017; 55(10): 3028–36.
4. WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO statement on the 2nd meeting of IHR Emergency Committee on Zika virus and observed increase in neurological disorders

and neonatal malformations [Internet]. WHO; c2016. Available from: <http://www.who.int/en/news-room/detail/08-03-2016-who-statement-on-the-2nd-meeting-of-ihr-emergency-committee-on-zika-virus-and-observed-increase-in-neurological-disorders-and-neonatal-malformations>.

5. WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Weekly epidemiological record Relevé épidémiologique hebdomadaire [Internet]. WHO; c2016. Available from: <http://www.who.int/wer/2016/wer9107.pdf?ua=1>.

17. WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Laboratory testing for Zika virus infection. Interim guidance [Internet]. WHO; c2016. Available from: <http://www.who.int/csr/resources/publications/zika/laboratory-testing/en/>.

23. WHO. World Health Organization Guiderlines for plaque reduction neutralization testing of human antibodies to dengue viruses. Geneva. WHO; 2007

1. WONG, P.S.J.; LI, M.Z.I.; CHONG, C.S.; NG, L.C.; TAN, C.H. Aedes (Stegomyia) albopictus (Skuse): A Potential Vector of Zika Virus in Singapore. PLoS Negl Trop Dis. 2013;7(8):1–5.

ASPECTOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS DE ZIKA E DENGUE EM POPULAÇÃO PEDIÁTRICA

Livia Aires Coutinho Loyola¹, Nathália Siqueira Sardinha da
Costa Gomes¹, Marcela de Sousa Carvalho¹, Laura Carolina
Albino de Moraes¹, Valéria Christina de Rezende Féres¹

¹ Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Goiás, Brasil
E-mail para correspondência: lacoutinho2015@gmail.com

RESUMO

Zika vírus (ZIKV) e dengue vírus (DENV 1-4) são Flavivírus, família *Flaviviridae*. ZIKV e DENV co-circulam no Brasil após introdução do ZIKV em 2015 e rápida dispersão em 2016 pelo país com alta incidência de casos concomitante com uma das maiores epidemias de dengue já registrada. A semelhança do quadro sintomático das duas infecções dificulta o manejo clínico e torna o diagnóstico laboratorial essencial para a confirmação de casos, pois existem implicações clínicas relevantes para gestantes e crianças. Estudos sobre perfil clínico e as complicações da infecção pediátrica por zika são escassos, assim como são poucos os que descrevem as características virais e filogenia do ZIKV. Este trabalho foi embasado em uma revisão narrativa, utilizando as bases de dados *Medical Line* (MEDLINE) e Literatura Latino – Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), e PUBMED, utilizando os descritores: *Zika and infection and diagnosis and PCR and child e da mesma forma para dengue*. Ao final da pesquisa obtivemos quatro artigos referentes a ZIKV e nove de DENV.

Palavras-chave: Zika. Dengue. Crianças. Diagnóstico. PCR.

INTRODUÇÃO

O Zika vírus (ZIKV) e dengue vírus (DENV 1-4) pertencem à família *Flaviviridae*, gênero *Flavivirus*.¹ Esses vírus são transmitidos aos humanos pela picada do mosquito vetor *Aedes spp.* O ZIKV foi isolado pela primeira vez em 1947, a partir de macacos *Rhesus* utilizados como sentinelas para detecção de febre amarela, na floresta Zika, em Uganda, o que motivou sua denominação.^{2,3} Em 2007, ZIKV foi detectado em surtos epidêmicos no Estado de Yap, na Micronésia, e em 2013 e 2014 na Polinésia Francesa⁴ e ilhas do Pacífico.⁵ Até o momento, são conhecidas e descritas duas linhagens do ZIKV: uma africana e outra asiática. Adicionalmente, um estudo recente aponta que a linhagem africana, por sua vez, pode ser subdividida em linhagem do Leste e do Oeste da África, indicando que ainda há muito para se conhecer sobre a biologia deste vírus.⁶ ZIKV foi primeiramente identificado entre casos de doença exantemática na região Nordeste do Brasil⁷ em 2015, concomitante com um crescente número de casos pela doença e casos de microcefalia e outras malformações congênitas em recém-nascidos, associados à infecção por ZIKV.^{8,9} Em 2016, a circulação do ZIKV atingiu 18 dos 26 estados brasileiros e distrito federal¹⁰ com mais de 216 mil casos prováveis.¹¹ Em 2017, houve uma redução dos casos notificados de zika sendo pouco mais de 9.000 casos.¹² A partir de então a transmissão de ZIKV foi confirmada em vários países das Américas nos quais a transmissão esteve associada ao vetor *A. aegypti*^{7, 13,14} o que levou a Organização Mundial de Saúde a declarar situação de Emergência Internacional de Saúde Pública.¹⁵

Dengue é hoje predominante em mais de 100 países da África, América, Mediterrâneo Oriental, Sudeste Asiático e Pacífico Ocidental. O aumento dramático da incidência e expansão geográfica da dengue em todo o mundo representa uma ameaça para aproximadamente 2,5 bilhões de pessoas que vivem em países endêmicos.¹⁶ Estima-se que 390 milhões de casos por ano dos quais 96 milhões manifestam a doença clinicamente.¹⁷ A dengue no Brasil representa um dos maiores problemas em saúde pública devido à situação de alta endemicidade da doença com circulação sustentada dos vírus dengue desde o início da década de 90 com crescente incidência de casos.¹⁸ Nos últimos cinco anos houve alta incidência de casos e óbitos. Dentre estes mais de cinco mi-

lhões de casos ocorreram nas regiões Centro-Oeste, Sudeste e Nordeste sendo que em 2015 foram notificados 1.638.058 de casos prováveis e 1.478.955 em 2016 respectivamente.^{19, 20} No ano de 2017 este número caiu para mais de 192 mil casos e em 2018, até o momento, são mais de 171 mil casos prováveis.²¹

A semelhança do quadro sintomático entre as infecções causadas por ZIKV e DENV dificulta o manejo clínico dos pacientes e torna o diagnóstico laboratorial essencial para a confirmação de casos, visto as implicações clínicas relevantes que podem ocorrer em gestantes e crianças. Zika é uma infecção sintomática leve e auto-limitada, com erupção maculopapular, febre, artralgia e conjuntivite não purulenta; os sintomas normalmente duram em torno de sete dias. Todas as pessoas estão em risco de infecção por ZIKV.

Embora estudos de infecção por ZIKV em crianças sejam limitados, a literatura descreve que na maioria dos casos a infecção é assintomática.²²⁻²⁷ As complicações da infecção em pediatria e os óbitos causados por ZIKV raramente foram relatados.^{28, 29}

METODOLOGIA

Esta é uma revisão narrativa sobre ZIKV e DENV em crianças e adolescentes realizada a partir de uma busca bibliográfica na Biblioteca Virtual de Saúde (BVS – Bireme) pelas bases de dados *Medical Line* (Medline) e Literatura Latino – Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), e Pubmed, utilizando os descritores: *Zika AND infection OR diagnostic OR PCR OR child*. Da mesma forma para descrever a infecção por dengue foi utilizado *dengue AND infection OR diagnostic OR PCR OR child*. A pesquisa foi limitada aos anos 2012 a maio 2018. Após leitura do Abstract, as publicações excluídas foram aquelas fora do idioma Inglês/ Espanhol/ Português, sobre vetor, sobre infecção congênita e microcefalia, que descrevessem a infecção por outros arbovírus e não utilizassem como método diagnóstico a RT-PCR, trabalhos que não fossem de livre acesso. Após a seleção dos artigos estes foram exportados para o Mendeley³⁰ e excluídos os artigos duplicados. Ao fazer a leitura dos artigos completos foram excluídos aqueles que descreviam sobre a epidemiologia de ZIKV e DENV e aqueles que descreviam apenas a população adulta ou esta não era definida.

RESULTADOS

Inicialmente, a busca de artigos referentes à infecção por ZIKV e DENV selecionou 184 e 498 artigos respectivamente, aos quais foram aplicados os critérios de exclusão resultando na triagem de 44 e 162 publicações. Ao fazer a leitura dos artigos completos foram excluídos aqueles que descreviam sobre a epidemiologia de ZIKV e DENV e aqueles que descreviam apenas a população adulta ou esta não era definida. Assim, foram incluídos quatro artigos referentes à infecção por ZIKV e nove artigos referentes à infecção por DENV. A estratégia de busca da pesquisa está ilustrada na figura 1.

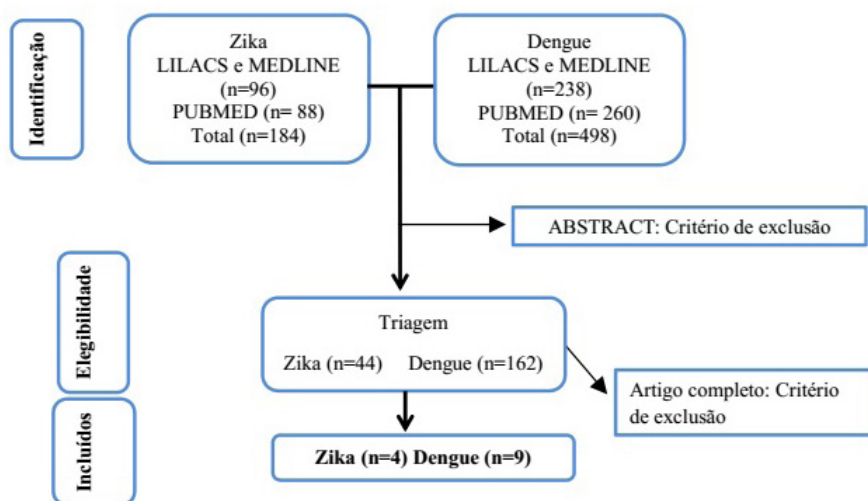


Figura 1 – Estratégia de pesquisa dos estudos para a revisão narrativa

Fonte: Própria autora

As publicações foram analisadas segundo o ano de publicação, os aspectos clínicos do vírus do Zika e da Dengue, faixa de idade estudada e descrição dos testes realizados. Estas variáveis estão elencadas nos quadros abaixo segundo infecção por ZIKV (Quadro 1) e por DENV (Quadro 2).

Artigos Zika (n= 4)					
Autores	Ano	Sintomas	Faixa etária	Amostras	Testes
Lednicky, Beau De Rochars, El Badry et al. ⁽³¹⁾	2016	Doença febril indiferenciada	Crianças da pré escola até a 12ª série	Sangue e plasma	RT-PCR, detecção e sequenciamento e análise filogenética
Pessoa, Patriota, De Souza et al. ⁽³²⁾	2016	Rash, febre, dor de cabeça, dor nas juntas e conjuntivite	1 a 73 anos	Plasma e urina	RT-PCR
Pessoa, Patriota, De Lourdes De Souza et al. ⁽³³⁾	2016	Erupção cutânea, conjuntivite e/ ou dor articular com ou sem febre ou cefaléia	1 a 80 anos	Soro	RT -PCR, Cdna sequenciamento e ELISA
Steinhagen, Probst, Radzimski et al. ⁽³⁴⁾	2015	Pacientes que testaram positivo para RT-PCR ZIKA; Grupo 1: viajantes retornando de áreas endêmicas; Grupo 2: residentes em áreas endêmicas do ZIKV	0 a 89 anos	Soro	Anti-Zika Virus IgM e IgG ELISA, Anti-dengue Virus IgM e IgG ELISA e RT-PCR

Quadro 1 – Aspectos clínicos e laboratoriais do vírus do zika segundo faixa etária, descritas nas publicações incluídas no estudo

Fonte: Própria autora

Artigos Dengue (n= 9)					
Autores	Ano	Sintomas	Faixa etária	Amostras	Testes
L'Azou, Moureau, Sarti et al. ⁽³⁵⁾	2016	Doença febril, dengue virológica	2 a 16 anos	Sangue	AgNS1 e RT -PCR
Tissera, Amarasinghe, De Silva et al. ⁽³⁶⁾	2014	Doença febril (Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ≤ 7 dias de sintomas)	Crianças ≤ 12 anos	Sangue e soro	Cultura de células C6/36, RT - PCR, Dengue IgM e IgG (ELISA)
Vinodkumar, Kalapannavar, Basavarajappa et al. ⁽³⁷⁾	2013	Episódios de < 7 dias de febre	Adultos e crianças (<12 anos)	Soro	RT - PCR, AgNS1, Dengue IgM e IgG (ELISA)
Chipwaza, Mugasa, Selemani et al. ⁽³⁸⁾	2014	Febre	2 a 13 anos	Sangue e soro	Dengue IgM e IgG (ELISA) e RT - PCR
Nisalak, Clapham, Kalayanaroj et al. ⁽³⁹⁾	2016	Pacientes com suspeita clínica de dengue	15 anos ou mais novo	Sangue	RT - PCR, teste de inibição da hemaglutinação e Dengue IgM e IgG (ELISA)
Alera, Srikiatkachorn, Velasco et al. ⁽⁴⁰⁾	2016	Febre	≥ 6 meses	Sangue	RT - PCR, Dengue IgM e IgG (ELISA) e teste de inibição da hemaglutinação
Prakash, Singh, Mishra et al. ⁽⁴¹⁾	2015	Febre, náuseas, vômitos, erupção cutânea, dor ou sensibilidade, sangramento de qualquer local, letargia, inquietação, comprometimento da consciência ou angústia	Adultos e crianças	Soro	Avaliação de anticorpos IgM (ELISA), antígeno NS1 e RT - PCR
Restrepo, Piedrahita, Agudelo et al. ⁽⁴²⁾	2015	Doença febril aguda	0 a 76 anos	Soro	Dengue IgM (ELISA), AgNS1 e RT - PCR
Pessôa, Patriota, De Lourdes De Souza et al. ⁽³³⁾	2016	Erupção cutânea, conjuntivite e/ ou dor articular com ou sem febre	1 a 80 anos	Soro	RT -PCR, Cdna sequenciamento e ELISA

Quadro 2 – Aspectos clínicos e laboratoriais do vírus da dengue segundo faixa etária, descritas nas publicações incluídas no estudo

Fonte: Própria autora

DISCUSSÃO

Nesta revisão narrativa, os estudos mostraram que as crianças têm a sintomatologia predominante de febre e exantema, o diagnóstico foi realizado pela metodologia de RT-PCR, as amostras selecionadas foram soro e urina para ZIKV e soro para DENV.

Os estudos referentes à infecção por zika demonstraram que a clínica da doença e sua sintomatologia clássica nos casos descritos são semelhantes e incluíram as faixas etárias de interesse, que abrangeu de 0 a 89 anos de idade. Cada estudo determinou a faixa etária correlacionada de escolha. Foi detectado que amostras de urina apresentam uma viremia prolongada, como descreve Pessoa et al.,³² confirmando a importância da urina no diagnóstico complementando a investigação em amostras de soro com até cinco dias de sintomas, podendo trazer um diagnóstico mais confiável.

A dengue continua a ser uma arbovirose de grande circulação em várias regiões do mundo. As manifestações clínicas descritas foram clássicas. Amostras biológicas dos pacientes foram coletadas como confirmação diagnóstica. Segundo Vinodkumar et al.,³⁷ a RT-PCR se mostrou uma técnica precisa para o diagnóstico confirmando a cocirculação de sorotipos virais de dengue e diferentes subtipos.

A RT-PCR foi a técnica mais utilizada no diagnóstico de ZIKV e DENV, podendo ser observado também as técnicas de Elisa, detecção e sequenciamento, e análise filogenética. Segundo Lednicky et al.,³¹ a análise filogenética de sequências virais conhecidas do genoma completo demonstrou uma estreita relação com o ZIKV no Brasil. O diagnóstico simultâneo de amostras de sangue e urina em indivíduos infectados pelo ZIKV com foco em amostras de plasma nos primeiros cinco dias de infecção, é recomendado por Pessoa et al.³²

ZIKV e DENV cocirculam no Brasil após introdução do ZIKV em 2015²⁹ e o impacto da coinfeção, da infecção aguda por zika em casos de infecção prévia por dengue ou vice-versa, ainda é pouco conhecido. Questiona-se a possibilidade da interação desses vírus teoricamente resultar em imunidade cruzada protetiva⁴³ ou viremias mais intensas,⁴⁴ e ainda, outras alterações imunológicas.^{45, 46, 47, 48}

São raros os estudos que descrevem sobre complicações clínicas decorrentes destas doenças, assim sendo, são necessários mais estudos para descrever sobre as características e as implicações clínicas e métodos diagnósticos precisos para o entendimento da epidemiologia destas doenças.

REFERÊNCIAS

25. ALERA, M.T.; HERMANN, L.; TAC-AN, I.A.; KLUNGTHONG, C.; RUTVISUT-TINUNT, W.; MANASATTENKIJ, W. et al. Zika virus infection, Philippines, 2012. **Emerg Infect Dis.** 2015; 21(4): 722–724.
40. ALERA, M.T.; SRIKIATKHACHORN, A.; VELASCO, J.M.; TAC-AN, I.A.; LAGO, C.B.; CLAPHAM, H.E. et al. Incidence of Dengue Virus Infection in Adults and Children in a Prospective Longitudinal Cohort in the Philippines. **PLoS Negl Trop Dis.** 2016 Feb; 10(2): e0004337.
27. ARZUZA-ORTEGA, L.; POLO, A.; PÉREZ-TATIS, G.; LÓPEZ-GARCÍA, H.; PARRA, E.; PARDO-HERRERA, L.C. et al. Fatal Sickle Cell Disease and Zika Virus Infection in Girl from Colombia. **Emerg Infect Dis.** [Internet]. 2016; 22(5): 925–7. Available from: <http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/22/5/15-1934_article>. Acesso em: 10 maio 2018.
9. ARAUJO, T.V.B. de; RODRIGUES, L.C.; ALENCAR XIMENES, R.A. de; BARROS MIRANDA-FILHO, D. de; MONTARROYOS, U.R. de; MELO, A.P.L. de; et al. Association between Zika virus infection and microcephaly in Brazil, January to May, 2016: preliminar report of a case-control study. **Lancet Infect Dis.** 2016; 16(12): 1356–63.
2. BALM, M.N.; LEE, C.K.; LEE, H.K.; CHIU, L.; KOAY, E.S.; TANG, J.W. A diagnostic polymerase chain reaction assay for Zika virus. **J Med Virol.** 2012; 84(9): 1501–5.
17. BHATT, S.; GETHING, P.W.; BRADY, O.J.; MESSINA, J.P.; FARLOW, A.W.; MOYESM C.L. et al. The global distribution and burden of dengue. **Nature** 2013; 496: 504–507.
29. BRAZIL. Ministry of Health. **The Public Health Emergency Operations Center report on microcephaly.** [Internet]. Epidemiological week 47 of 2015. [cited 2016 may 23].
19. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e doença aguda pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 49, 2016 [online]. **BolEpidemiol.** 2016; 47(38): 1–10. Disponível em: <<http://portal-arquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/dezembro/20/2016-033--Dengue-SE49-publicacao.pdf>>. Acesso em: 2 jun. 2018.
20. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e doença aguda pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 50, 2017 [online]. **BolEpidemiol.** 2016; 48(45): 1–13. Disponível em: <http://portal-arquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/janeiro/10/2017-046_Publicacao.pdf>. Acesso em: 2 jun. 2018.
11. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 52, 2017. **BolEpidemiol.** 2018; 49(2): 1–13. Disponível em: <<http://portal-arquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/janeiro/23/Boletim-2018-001-Dengue.pdf>>. Acesso em: 20 maio 2018.

12. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e doença aguda pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 15, 2018. **BolEpidemiol.** 2018; 49(20): 1-14. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/maio/07/2018-018.pdf>>. Acesso em: 2 jun. 2018.
21. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e doença aguda pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 25 de 2018 [online]. **BolEpidemiol.** 2018; 49(32): 1-14. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/julho/12/Monitoramento-dos-casos-ate-a-Semana-Epidemiologica-25-de-2018.pdf>>. Acesso em: 4 jul. 2018.
8. CALVET, G.; AGUIAR, R.S.; MELO, A.S.; SAMPAIO, S.A.; FILIPPIS, I.; FABRI, A. et al. Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. **Lancet Infect Dis.** 2016; 16:653-60.
7. CAMPOS, G.S.; BANDEIRA, A.C.; SARDI, S.I. Zika virus outbreak, Bahia, Brazil. **Emerg Infect Dis** [Internet]. 2015; 21(10)1885-86. Available from: <<https://doi.org/10.3201/eid2110.150847>>. Acesso em: 10 maio 2018.
4. CAO-LORMEAU, V.M.; ROCHE, C.; TEISSIER, A.; ROBIN, E.; BERRY, A.L.; MALLET, H.P. et al. Zika virus, French Polynesia, South Pacific, 2013. **Emerg. Infect. Dis.** 2014; 20:1085-6.
14. CARDOSO, C.W.; PAPLOSKI, I.A.; KIKUTI, M.; RODRIGUES, M.S.; SILVA, M.M.; CAMPOS, G.S. et al. Outbreak of Exanthematous Illness Associated with Zika, Chikungunya, and Dengue Viruses, Salvador, Brazil. **Emerg Infect Dis.** 2015; 21:2274-2276.
1. CHAMBERS, T.J.; HAHN, C.S.; GALLER, R.; RICE, C.M. Flavivirus genome organization, expression, and replication. **Ann. rev. microbiol.** 1990; 44: 649-688.
38. CHIPWAZA, B.; MUGASA, J.P.; SELEMANI, M.; AMURI, M.; MOSHA, F.; NGATUNGA, S.D. et al. Dengue and Chikungunya fever among viral diseases in outpatient febrile children in Kilosa district hospital, Tanzania. **PLoS Negl Trop Dis.** 2014 Nov; 8(11): e3335.
44. COFFEY, L.L.; FORRESTER, N.; TSETSARKIN, K.; VASILAKIS, N.; WEAVER, S.C. Factors shaping the adaptive landscape for arboviruses: implications for the emergence of disease. **Future Microbiol** 2013; 8(2): 155-76.
46. DICK, G.W.A.; KITCHEN, S.F.; HADDOW, A.J. Zika virus. I. Isolations and serological specificity. **Trans R Soc Trop Med Hyg.** 1952; 46(5):509-20.
45. DUFFY, M.R.; CHEN, T.H.; HANCOCK, W.T.; POWERS, A.M.; KOOL, J.L.; LANCIOTTI, R.S. et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. **N Engl J Med.** 2009; 360(24): 2536-43. Disponível em: <<https://doi.org/10.1056/NEJMoa0805715>>. Acesso em: 9 out. 2018.
26. DUPONT-ROUZEYROL, M.; O'CONNOR, O.; CALVEZ, E.; DAURÈS, M.; JOHN, M.; GRANGEON, J.P. et al. Co-infection with Zika and dengue viruses in 2 patients, New Caledonia, 2014. **Emerg Infect Dis.** 2015; 21(2): 381-382.
6. EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL. **ECDC Rapid risk assessment:** Zika virus infection outbreak, French Polynesia: 14 February 2014 [Internet]. Stockholm: ECDC; 2014. Available from: <<http://ecdc.europa.eu/en/publications/>>

Publications/Zika-virusFrench-Polynesia-rapid-risk assessment.pdf>. Acesso em: 5 maio 2015.

13. FREIRE, C.C.; IAMARINO, A.; LIMA NETO, D.F.; SALL, A.A.; ZANOTTO, P.M.A. Spread of the pandemic Zika virus lineage is associated with NS1 codon usage adaptation in humans. **bioRxiv**. 2015; 1-8. Available from: <<https://doi.org/10.1101/032839>>. Acesso em: 9 out. 2018.

15. GULLAND, A. Zika virus is a global public health emergency, declares England BMJ. **WHO** [Internet]. 2016; 352: 1. Available from: <<https://www.bmj.com/content/bmj/352/bmj.i657.full.pdf>>. Acesso em: 15 apr. 2018.

3. HAYES, E.B. Zika virus outside Africa. **Emerg Infect Dis**. 2009; 15(9): 1347-50.

24. HEANG, V.; YASUDA, C.Y.; SOVANN, L.; HADDOW, A.D.; TRAVASSOS DA ROSA, A.P.; TESH, R.B. et al. Zika virus infection, Cambodia, 2010. **Emerg. infect. dis**. 2012; 18: 349-351.

47. IOOS, S.; MALLET, H.P.; LEPARC GOFFART, I.; GAUTHIER, V.; CARDOSO, T.; HERIDA, M. Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. **Med Mal Infect**. 2014; 44(7): 302-7. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.medmal.2014.04.008>>. Acesso em: 9 out. 2018.

31. LEDNICKY, J.; BEAU DE ROCHARS, V.M.; EL BADRY, M.; LOEB, J.; TELISMA, T.; CHAVANNES, S. et al. Zika Virus Outbreak in Haiti in 2014: Molecular and Clinical Data. **PLoS Negl Trop Dis**. 2016 Apr; 10(4): e0004687.

35. LAZOU, M.; MOUREAU, A.; SARTI, E.; NEALON, J.; ZAMBRANO, B.; WARTEL, T.A. et al. Symptomatic Dengue in Children in 10 Asian and Latin American Countries. **N Engl J Med**. 2016 Mar; 374(12): 1155-66.

22. MACNAMARA, F.N. Zika virus: a report on three cases of human infection during an epidemic of jaundice in Nigeria. **Trans R Soc Trop Med Hyg**. 1954; 48(2): 139-145.

30. MAHAJAN, A.K.; HOHARTH, D.K. Taking control of your digital library: how modern citation managers do more than just referencing. **Chest**. 2013; 144(6): 1930- 1933.

5. MUSSO, D.; GUBLER, D.J. Zika Virus. **Clin. microbiol. rev.** [Internet]. 2016; 29(3):487-524. Available from: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4861986/pdf/zcm487.pdf>>. Acesso em: 2 maio 2018. 18. MENDONÇA, F.A.; SOUZA, A.V.; DENEÇIR, A. Saúde pública, urbanização e dengue no Brasil. **Sociedade & Natureza** [Internet]. 2009; 21(3): 257-269. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.1590/S1982-45132009000300003>>. Acesso em: 9 mar. 2018.

39. NISSALAK, A.; Clapham, H.E.; Kalayanaroop, S.; Klungthong, C.; Thaisomboonsuk, B.; Fernandez, S. et al. Forty Years of Dengue Surveillance at a Tertiary Pediatric Hospital in Bangkok, Thailand, 1973-2012. **Am J Trop Med Hyg**. 2016 Jun; 94(6): 1342-7.

23. OLSON, J.G.; KSIAZEK, T.G.; SUHANDIMAN, Triwibowo. Zika virus, a cause of fever in Central Java, Indonesia. **Trans R Soc Trop Med Hyg**. 1981; 75(3): 389-393. 41. PRAKASH, O.; SINGH, D.D.; MISHRA, G.; PRAKASH, S.; SINGH, A.; GUPTA, S. et al. Observation on dengue cases from a virus diagnostic laboratory of a tertiary care hospital in North India. **Indian J Med Res**. 2015 Dec; 142 Suppl: S7-11.

28. PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. Epidemiological alert: neurological syndrome, congenital malformations and Zika virus infection. Implications for public health in

the Americas. [Internet] PAHO; 2015. Available from: <www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=32405&lang=en>. Acesso em: 18 maio 2018.

33. PESSÔA, R.; PATRIOTA, J.V.; LOURDES DE SOUZA, M. de; FELIX, A.C.; MAMEDÉ, N.; SANABANI, S.S. Investigation Into an Outbreak of Dengue-like Illness in Pernambuco, Brazil, Revealed a Cocirculation of Zika, Chikungunya, and Dengue Virus Type 1. **Med** [Internet]. 95(12): e3201--e3201. Available from: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4998417/?tool=pubmed>>. Acesso em: 9 out. 2018.

32. PESSOA, R.; PATRIOTA, J.V.; SOUZA, M. de L. de; ABD EL WAHED, A.; SANABANI, S.S. Detection of Zika virus in Brazilian patients during the first five days of infection - urine versus plasma. **Euro Surveill Bull Eur sur les Mal Transm = Eur Commun Dis Bull**. 2016 Jul; 21(30).

10. PORTAL DA SAÚDE – SUS. Novos casos suspeitos de microcefalia são divulgados pelo Ministério da Saúde. **Boletim**. 14 jan. 2016. Disponível em: <<http://portalms.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/21677-novos-casos-suspeitos-de-microcefalia-sao-divulgados-pelo-ministerio-da-saude>>. Acesso em: 9 out. 2018.

42. RESTREPO, B.N.; PIEDRAHITA, L.D.; AGUDELO, I.Y.; MARÍN, K.; RAMÍREZ, R. Infección por dengue: una causa frecuente de síndrome febril en pacientes de Quibdó, Chocó, Colombia. **Biomedica** [Internet]. 35(1): 131–7. Available from: <http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&>. Acesso em: 9 out. 2018.

48. ROTH, A.; MERCIER, A.; LEPERS, C.; HOY, D.; DUITUTURAGA, S.; BENYON, E. et al. Concurrent outbreaks of dengue, chikungunya and Zika virus infections: na unprecedented epidemic wave of mosquito-borne viruses in the Pacific 2012–2014. **Euro Surveill**. 2014; 19(41). Disponível em: <<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20929>>. Acesso em: 1º dez. 2016.

34. STEINHAGEN, K.; PROBST, C.; RADZIMSKI, C.; SCHMIDT-CHANASIT, J.; EMMERICH, P.; VAN ESBROECK, M. et al. Serodiagnosis of Zika virus (ZIKV) infections by a novel NS1-based ELISA devoid of cross-reactivity with dengue virus antibodies: a multicohort study of assay performance, 2015 to 2016. **Euro Surveill** [Internet]. 21(50). Available from: <<http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.50.30426>>. Acesso em: 9 out. 2018.

36. TISSERA, H.; AMARASINGHE, A.; SILVA, A.D. de; KARIYAWASAM, P.; CORBETT, K.S.; KATZELNICK, L. et al. Burden of dengue infection and disease in a pediatric cohort in urban Sri Lanka. **Am J Trop Med Hyg**. 2014 Jul; 91(1): 132–7.

43. THE JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES Zika Virus–Induced Antibody Response Enhances Dengue Virus Serotype 2 Replication In Vitro Anna B. Kawiecki and Rebecca C. Christofferson.

37. VINODKUMAR, C.S.; KALAPANNAVAR, N.K.; BASAVARAJAPPA, K.G.; SANJAY, D.; GOWLI, C.; NADIG, N.G. et al. Episode of coexisting infections with multiple dengue virus serotypes in central Karnataka, India. **J Infect Public Health**. 2013 Aug; 6(4): 302–6.

16. WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. Library Cataloguing in Publication Data. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control – New edition [Internet]. **WHO**; 2009. Available from: <<http://www.who.int/tdr/publications/documents/dengue-diagnosis.pdf>>. Acesso em: 19 maio 2018.

IMPLICAÇÕES DAS VIAS DE DETOXIFICAÇÃO DAS ENZIMAS DO METABOLISMO DE XENOBIÓTICOS NA ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA (ELA): EVIDÊNCIAS BIOLÓGICAS E FORMULAÇÃO DE HIPÓTESES

Jordanna Mirelle Carvalho Pardinho, Rômulo Morais Azevedo,
Laura Raniere Borges dos Anjos, Angela Adamski da Silva Reis e
Rodrigo da Silva Santos

*Laboratório de Patologia Molecular, Instituto de Ciências Biológicas (ICB), Universidade Federal de Goiás (UFG), Brasil. Autor para correspondência: rdssantos@gmail.com (R.S.S)

RESUMO

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é uma grave doença neurodegenerativa a qual acomete os neurônios motores causando atrofia muscular. Essa doença pode estar relacionada a diversos fatores genéticos e ambientais. Acredita-se que a exposição a certos produtos químicos, incluindo pesticidas podem estar envolvidos com a degeneração neuronal. Tais substâncias sofrem um processo de biotransformação mediado por diversas enzimas, para serem eliminados pelo organismo. Acredita-se que os polimorfismos nos genes que codificam essas enzimas atuantes no metabolismo de xenobióticos podem ser determinantes no impacto que essas exposições podem causar no organismo. Sendo assim, o presente estudo teve como objetivo investigar os mecanismos que podem estar envolvidos com o processo de desintoxicação celular na fisiopatologia da ELA.

Palavras-chave: Esclerose Lateral Amiotrófica ELA. GSTs. NAT. CYP. Polimorfismo genético. Xenobióticos

INTRODUÇÃO

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa progressiva grave a qual acomete os neurônios motores do cérebro e da medula espinhal causando sua morte.¹ Essa patologia configura um sério problema de saúde, pois, pode levar o paciente à insuficiência respiratória dentre o segundo ou terceiro ano após as primeiras apresentações clínicas.² O tratamento com Riluzol é capaz de prolongar a sobrevida dos pacientes em três meses através da diminuição da progressão da doença,³ no entanto, ainda não existe cura.

A ELA pode ser classificada como ELA Esporádica (ELAS), o que representa 90% dos casos, e ELA Familiar (ELAF), quando possui relatos de caso com semelhança clínica na primeira ou segunda geração familiar, sendo que estes constituem 10%.^{4,5}

Acredita-se que inúmeros fatores podem estar associados ao desenvolvimento da doença, inclusive idade avançada, sexo masculino e história familiar de ELA.⁶ Alguns estudos sugerem que condições genéticas e ambientais também podem estar associadas com a susceptibilidade e progressão da doença.^{7,8} Vários fatores exógenos podem ser apontados como fatores de risco, incluindo a exposição a cianobactérias, metais pesados, pesticidas, atividade física intensa, traumatismo craniano, tabagismo, campos eletromagnéticos e choques elétricos.^{9,10} Pesquisas têm sugerido que certos polimorfismos podem ser determinantes no impacto dessas exposições ambientais ao risco de desencadeamento da doença.¹¹ Seguindo essa linha de estudo, Bensimon et al, 1994, sugerem que as vias de detoxificação de xenobiótico e a variabilidade nos genes envolvidos nesse metabolismo também tem uma possível relação com o desenvolvimento de ELA.¹²

O ser humano frequentemente está sujeito à exposição de elementos químicos ou xenobióticos, tais substâncias são consideradas como “estranhas” pelo organismo, como por exemplo: produtos utilizados como pesticidas, toxinas, aditivos alimentares, fármacos, poluentes ambientais e industriais.¹³ Esses compostos, quando lipofílicos, podem se acumular no organismo causando toxicidade. Esse processo pode ser evitado por meio da atividade de enzimas que atuam no metabolismo

dessas substâncias, tornando-as hidrofílicas, podendo ser excretadas mais facilmente pela urina.¹⁴ Em alguns casos acontece uma variação genética nos genes que codificam essas enzimas, dessa forma, pode ocorrer uma ineficiência de sua atividade funcional, o que pode ser fator de risco para o desenvolvimento de certas doenças.

Os processos que envolvem o metabolismo de xenobióticos mediados pelas enzimas de biotransformação podem ser divididos em duas fases: I e II. Na fase I ocorre, a adição de grupamentos funcionais tornando o composto hidrofílico. Já na fase II, ocorre a conjugação de compostos hidrofílicos como glutatona e alguns aminoácidos.¹³

A família de enzimas de fase I do citocromo P450 participa do metabolismo de substâncias endógenas e atuam também no processo de biotransformação de diversos compostos, como drogas, poluentes presentes no meio ambiente e carcinogênicos.^{15,16}

Outra família de enzimas envolvidas no processo de detoxificação são as Glutationa S-Transferases (GSTs), essas enzimas atuam no processo de biotransformação de fase II mediando a conjugação de glutatona reduzida a produtos do metabolismo xenobiótico exercendo papel fundamental na biotransformação de diversas substâncias relacionadas ao estresse oxidativo endógeno.^{17,18} Assim como as GSTs, as enzimas *N*-acetiltransferases de arilamina (*NAT*) também atuam no metabolismo de fase II catalisando a adição do grupo acetil da acetil-coenzima A para o grupo de nitrogênio ou oxigênio presente em diversos produtos químicos, incluindo aminas aromáticas.¹⁹ Dessa forma, essas enzimas são fundamentais no processo de detoxificação e bioativação de diversos carcinógenos e substâncias tóxicas.^{19,20}

O mecanismo fisiopatológico da ELA não está totalmente elucidado, mas estudos indicam que o estresse oxidativo e o dano que este pode causar estão diretamente relacionados à neurodegeneração. No entanto, acredita-se que a degeneração do neurônio não se deve apenas a um fator, mas sim, um conjunto de fatores, os quais envolvem alterações bioquímicas e celulares que levam a esse evento. Várias hipóteses vêm surgindo nos últimos anos com o objetivo de agregar às outras, a fim de esclarecer os mecanismos que envolvem a patologia da doença.^{21,22}

Levando em consideração que a ELA é uma doença de causas multifatoriais e que as vias envolvidas no metabolismo de xenobióticos, assim como, a variabilidade genética dos genes que atuam nesse processo podem estar associadas ao risco de desenvolvimento dessa doença, o objetivo deste estudo foi identificar possíveis genes que possam estar relacionados à susceptibilidade da ELA e discutir hipoteticamente os mecanismos que estes possam estar envolvidos.

METODOLOGIA

Foi realizado um rastreamento *in silico* onde foram consultadas bases de dados eletrônicas como: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Public Medline\National Center for Biotechnology Information (PubMed\NCBI), Literatura Latino-Americana e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (LILACS) e Scientific Eletronic Library Online (SciELO). O estudo abrange publicações científicas entre os anos de 1983 a 2018. Artigos antigos foram relevantes durante a pesquisa devido às primeiras publicações de genes envolvidos no metabolismo de xenobióticos terem sido incluídas no estudo. Os descritores utilizados foram: Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), GST, NAT, CYP, Polimorfismos Genéticos e Xenobióticos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A ELA é uma doença que se caracteriza, principalmente, pela degeneração dos neurônios motores, e diversas hipóteses podem explicar os mecanismos que contribuem com esse processo. O efeito dos agentes tóxicos, incluindo pesticidas, em relação à neurodegeneração tem ganhado atenção de diversos pesquisadores nos últimos anos, isso porque alguns estudos evidenciam que essas substâncias têm contribuído significativamente com o processo de degeneração do neurônio motor em pacientes com predisposição genética.²³

Hipóteses apontam que polimorfismos que modificam a atividade funcional de enzimas que metabolizam xenobióticos podem ocasionar uma alteração entre a dose e efeito desses químicos no organismo.

Assim, a resposta do organismo frente à exposição de certas substâncias com potencial tóxico pode estar comprometida.¹¹ Na tabela 1, encontram-se descritos alguns genes polimórficos que codificam enzimas atuantes no metabolismo de xenobióticos, as quais podem ter, hipoteticamente, relação com a fisiopatologia da ELA.

Gene	Locus	Função	Ref.
<i>CYP1A1</i>	15q24.1	Desempenha um papel essencial na bioativação do benzo(a)pireno e outros hidrocarbonetos aromáticos presentes na fumaça do cigarro.	24
<i>CYP2E1</i>	10q26.3	Atua na metabolização de diversas substâncias com potencial tóxico, como por exemplo, etanol e tetracloreto de carbono, antigamente usado como pesticida.	25
<i>NAT2</i>	8p22	Promove acetilação de substâncias aromáticas, aminas e heterocíclicas que compoem a fumaça do cigarro.	26
<i>GSTT1</i>	22q11.23	Atua no processo de desintoxicação de diversos carcinógenos ambientais, como o 1,3-butadieno e o óxido de etileno presentes na fumaça do tabaco e também no ambiente.	27
<i>NAT1</i>	8p22	Participa do processo de metabolização de fase II atuando na biotransformação de carcinogênicos e substâncias aromáticas.	28
<i>GSTM1</i>	1p13.3	Está envolvido na detoxificação de hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e outros mutagênicos.	29
<i>GSTM3</i>	1p13.3	Impede a sinalização de <i>JNK</i> e impossibilita a ativação transcricional de vias relacionadas ao estresse celular.	30
<i>GSTO1</i>	10q25.1	Atua na regulação da via de sinalização mediada pela quinase <i>c-Jun N-terminal (JNK)</i> na apoptose.	31
<i>GSTO2</i>	10q25.1	Estudos sugerem que a <i>GSTO2</i> exerce atividade protetora durante o estresse oxidativo devido sua atuação como redutase do DHA, forma oxidada do ácido arcórbico.	32
<i>GSTP1</i>	11q13.2	Atua na regulação de via de sinalização de <i>JNK quinase</i> , que participa da ativação de morte celular induzida por apoptose.	33
<i>GSTK1</i>	7q34	Participa da conjugação da glutatona a diversas substâncias tóxicas.	34

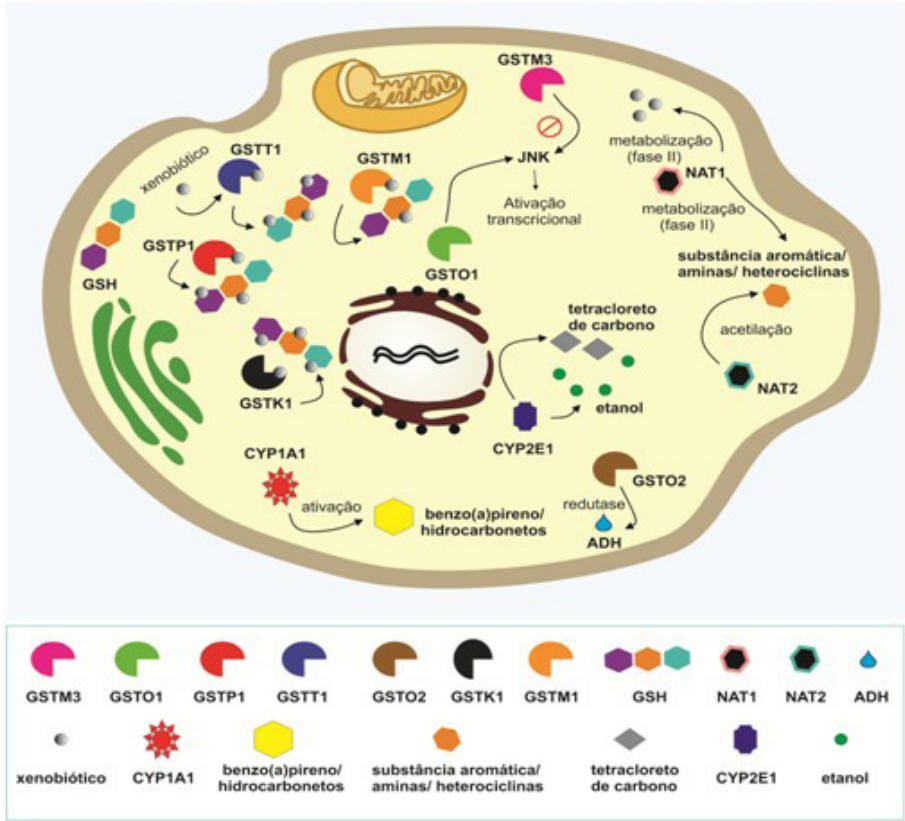
Tabela 1 - Principais genes possivelmente associados ao mecanismo de detoxificação celular e ELA

Fonte: Elaborada pelos autores

Sabe-se que produtos químicos incluindo pesticidas tem risco potencial para o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas como ELA, Parkinson e Alzheimer.³⁵ Além disso, o tabagismo também foi relacionado ao risco de desenvolvimento de ELA e vários fatores podem explicar essa associação, como por exemplo: estresse oxidativo, inflamação e neurotoxicidade devido às substancias que compoem o tabaco, incluindo metais pesados.^{36,37}

Considerando os dados descritos na tabela 1, propomos um modelo dos mecanismos associados ao metabolismo de xenobióticos que possam estar envolvidos com a fisiopatologia da ELA que será ilustrado na Figura 1:

Figura 1- Modelo hipotético do metabolismo de xenobióticos na ELA.



Fonte: Elaborada pelos autores

Figura 1 - Modelo hipotético do metabolismo de xenobióticos ELA
 Fonte: Elaborada pelos autores

Os xenobióticos são metabolizados pelo organismo por meio de um processo de biotransformação o qual atuam diversas enzimas metabolizadoras. Dentre essas enzimas podem-se citar as do citocromo *P450 (CYP)* que atuam na oxidação de diversos compostos.³⁸ Como mostra a figura 1, a isoenzima *P450 1A1 (CYP1A1)* atua na bioativação de benzo(a)pireno e outros hidrocarbonetos aromáticos presentes na fumaça do cigarro.²⁴ Outra isoenzima importante de bioativação é a *CYP2E1*, que também exerce atividade metabolizadora de diversas substâncias tóxicas, como por exemplo etanol, tetracloreto de carbono, acetaminofeno, benzeno, halotano e outros.³⁹ Dentre as funções destas enzimas destaca-se, neste contexto, sua capacidade de catalisar reações para converter compostos potencialmente tóxicos em metabólitos polares. Isso ocorre por meio da adição de grupamentos funcionais como: hidroxila, amina, ou carboxila, mediada por reações de hidrólise, redução e oxidação. Dessa forma, o composto poderá ser diretamente excretado pelo organismo ou poderá seguir no processo de metabolização de fase II, a qual atuam também outras enzimas, para serem conjugados e excretados.^{25,13} Sendo assim, acredita-se que essas enzimas exercem papel fundamental na detoxificação de xenobióticos, evitando que estes possam causar toxicidade e dano celular.

As *GSTs* são enzimas metabolizadoras que atuam na fase II de detoxificação e possuem uma atividade protetora contra substâncias tóxicas mediando a conjugação destas, com a glutationa,⁴⁰ como demonstra a figura 1. A *GST teta 1 (GSTT1)* e a *GST mu 1 (GSTM1)* participam do metabolismo de compostos halogenados de baixo peso molecular e de hidrocarbonetos aromáticos policíclicos presentes na fumaça do cigarro. Estudos sugerem que as células de indivíduos com genótipo nulo de *GSTM1* são predispostas a sofrerem danos no DNA causados por essas substâncias.^{41,42}

Essas enzimas são capazes de modificar compostos tóxicos através de reações de glucuronidação, sulfatação, acetilação, e metilação. Pode ocorrer também a conjugação desses produtos a compostos hidrofílicos, como glutationa na forma reduzida (GSH) e alguns aminoácidos, o que facilita sua eliminação por se tornarem hidrofílicos.^{13,43}

Outro mecanismo que supostamente pode estar envolvido com a degeneração neuronal é a ativação da cascata de sinalização da *quinase N-terminal c-Jun (JNK)*. Essa proteína é mediada por membros da família proteína quinase ativada por mitógeno (*MAPK*) e pode ser ativada em resposta ao estresse oxidativo, irradiação UV e inflamação. Em consequência disso, pode ocorrer diversos tipos de resposta celular como, multiplicação e até morte.^{44,45} Zhu et al., 2001 evidenciou, por meio de estudos, que a fosforilação de *JNK* apresenta-se consideravelmente aumentada na doença de Alzheimer, o que indica que esta enzima pode estar diretamente relacionada com a degeneração dos neurônios na patogenicidade da doença.⁴⁶

Seguindo esse raciocínio, levanta-se a hipótese que as isoformas *GSTM3*, *GSTO1* e *GSTP1* também possam ter associação com a morte celular induzida por apoptose durante o estresse oxidativo. Isso se deve ao fato de alguns estudos indicarem que estas tem capacidade de impedir e/ou regular a sinalização de *JNK* o que impossibilita a ativação transcricional de vias relacionadas ao estresse celular que podem resultar em apoptose.^{30,31,33} Dessa forma, acredita-se na possibilidade que as vias de ativação de *JNK*, que está envolvida com a degeneração neuronal na doença de Alzheimer, também pode ter relação com a degeneração do neurônio motor na ELA em casos de polimorfismos nesses genes que prejudicam sua atividade funcional.

Visto que a patogênese da ELA pode estar relacionada ao estresse oxidativo, levanta-se a hipótese que a *GSTO2*, outra isoenzima da família das *GSTs*, exerce um papel protetor diferente das demais isoformas durante o estresse oxidativo na ELA. Isso porque Schmuck, et al., 2005 evidenciaram que essa enzima atua como redutase do DHA, forma oxidada do ácido ascórbico,³² que é um antioxidante essencial em diversas atividades celulares e atua na desintoxicação de vários estressores endógenos e exógenos.

O ser humano não é capaz de sintetizar o ácido ascórbico e a enzima que realiza sua biossíntese.⁴⁷ Devido a isso, é necessário realizar a reposição dessa vitamina através da dieta. Sendo assim, os mecanismos que envolvem a reciclagem do ácido ascórbico é de grande importância

para manter o equilíbrio celular e evitar os danos que o estresse oxidativo pode causar.

Outras enzimas que estão relacionadas à detoxificação de xenobióticos são as enzimas *N-acetiltransferases de arilamina (NAT)* que também atuam no metabolismo de fase II. Como ilustra a figura 1, essas enzimas são capazes de catalisar o processo de acetilação de certas substâncias promovendo o transporte do grupo acetil da acetil-coenzima A para o grupo de nitrogênio ou oxigênio presente em diversos produtos químicos, incluindo aminas aromáticas.¹⁹ Essas reações podem ocorrer em duas etapas diferentes: a O-acetilação, após a atuação da enzima de fase I *CYP450* e a N-acetilação, antes da ação dessa enzima.⁴⁸ A *NAT1* e *NAT2* são isoformas da *N-acetiltransferases* que atuam no processo de biotransformação de diversos carcinogênicos e promove acetilação de substâncias aromáticas e aminas heterocíclicas que compoem a fumaça do cigarro. Essas enzimas se diferem por serem expressas diferentemente conforme o tecido e preferência por cada substrato.^{48,49,28}

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pela observação dos aspectos analisados, estima-se a influência de variados mecanismos fisiopatológicos na susceptibilidade e progressão da ELA. Acredita-se que as vias do metabolismo de xenobióticos que envolvem os genes citados anteriormente, também possam estar associadas com o desenvolvimento da patologia. Deste modo, destaca-se, então, a relação entre as alterações de detoxificação celular em casos de polimorfismos nos genes *CYP*, *GST* e *NAT*, que participam do metabolismo de xenobióticos, com a progressão e morte do neurônio motor na ELA. Todavia, para a confirmação e melhor elucidação das hipóteses, é necessário pesquisas complementares.

REFERÊNCIAS

33. Adler V. Regulation of JNK signaling by GSTp. EMBO J. 1999;18(5):1321–34. Available from: <http://emboj.embopress.org/cgi/doi/10.1093/emboj/18.5.1321>
40. Awasthi YC, Sharma R, Singhal SS. Human Glutathione S-Transferases. Int J Biochem. 1994;26(3):295–308.

12. Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. Copyright ©. Massachusetts Medical Society. 1994;330.
10. Bradley WG, Borenstein AR, Nelson LM, Codd GA, Rosen BH, Stommel EW, et al. Is exposure to cyanobacteria an environmental risk factor for amyotrophic lateral sclerosis and other neurodegenerative diseases? *Amyotroph Lateral Scler Front Degener*. 2013;14(5–6):325–33.
1. Chen S, Sayana P, Zhang X, Le W. Genetics of amyotrophic lateral sclerosis: An update. *Mol Neurodegener*. 2013;8(1):1. Available from: MolecularNeurodegeneration.cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16020292
44. Cobb MH. MAP kinase pathways. *Progress in Biophysics & Molecular Biology*. 1999;71(3–4):479–500.
14. Gaspar, P.A. Polimorfismos dos genes do citocromo P450, da glutathione S-transferase e do supressor de tumor TP53 em populações sul-americanas e em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica e câncer de pulmão (Tese de Doutorado). Universidade Federal do Rio Grande do Sul, UFRGS, 2002.
9. Gawel MJ, Zaiwalla Z, Rose FC. Antecedent events in motor neuron disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1983;46(11):1041–3.
4. Hardiman O, Al-Chalabi A, Chio A, Corr EM, Logroscino G, Robberecht W, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Dis Prim*. 2017;3.
30. Hayes JD, Flanagan JU, Jowsey IR. Glutathione Transferases. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2005;45(1):51–88. Available from: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.pharmtox.45.120403.095857>
18. Hayes JD, Pulford DJ. The Glutathione-S-Transferase Supergene Family - Regulation of Gst and the Contribution of the Isoenzymes to Cancer Chemoprotection and Drug-Resistance. *Crit Rev Biochem Molec Biol*. 1995;30(6):445–600.
19. Hein DW, McQueen CA, Grant DM, Goodfellow GH, Kadlubar FF, Weber WW. Pharmacogenetics of the arylamine N-acetyltransferases: A symposium in honor of Wendell W. Weber. *Drug Metab Dispos*. 2000;28(12):1425–32.
6. Ingre C, Roos PM, Piehl F, Kamel F, Fang F. Risk factors for amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Epidemiol*. 2015;7:181–93.
23. Kang H, Cha ES, Choi GJ, Lee WJ. Amyotrophic lateral sclerosis and agricultural environments: A systematic review. *J Korean Med Sci*. 2014;29(12):1610–7.
10. Kelada SN, Eaton DL, Wang SS, Rothman NR, Khoury MJ. The role of genetic polymorphisms in environmental health. *Environ Health Perspect*. 2003;111(8):1055–64.
17. Ketterer B. Protective role of glutathione and glutathione transferases in mutagenesis and carcinogenesis. *Mutat Res*. 1988;202(2):343–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3057366>
47. Kiuchi K, Yagi K, Nishikimi M. Purification and Characterization of l-Gulonolactone Oxidase from Chicken Kidney Microsomes. *Biochemistry*. 1982;21(20):5076–82.
3. Lacomblez L, Bensimon G, Leigh PN, Guillet P, Meininger V. Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotrophic Lateral Sclerosis/Riluzole Study Group II. *Lancet*. 1996;347(9013):1425–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8676624>.
27. Landi S. Mammalian class theta GST and differential susceptibility to carcinogens: A review. *Mutat Res - Rev Mutat Res*. 2000;463(3):247–83.

25. Lu Y, Cederbaum AI. CYP2E1 and oxidative liver injury by alcohol. *Free Radic Biol Med*. 2008;44(5):723–38.
45. Minden A, Karin M. Regulation and function of the JNK subgroup of MAP kinases. *Biochim Biophys Acta - Rev Cancer*. 1997;1333(2).
49. Mitchell KR, Warshawsky D. Xenobiotic inducible regions of the human arylamine N-acetyltransferase 1 and 2 genes. *Toxicol Lett*. 2003;139(1):11–23.
38. Nebert DW, Russell DW. Clinical importance of the cytochromes P450. *Lancet*. 2002;360(9340):1155–62. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673602112037>
16. Nelson DR. Cytochrome P450 and the individuality of species. *Arch Biochem Biophys*. 1999;369(1):1–10.
21. Nunomura A, Perry G, Pappolla MA, Wade R, Hirai K, Chiba S, et al. RNA oxidation is a prominent feature of vulnerable neurons in Alzheimer's disease. *J Neurosci*. 1999;19(6):1959–64.
13. Parkinson A. Biotransformation of xenobiotics. 2006;1–39.
35. Parrón T, Requena M, Hernández AF, Alarcón R. Association between environmental exposure to pesticides and neurodegenerative diseases. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2011;256(3):379–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.taap.2011.05.006>.
31. Paul S, Jakhar R, Bhardwaj M, Kang SC. Glutathione-S-transferase omega 1 (GSTO1-1) acts as mediator of signaling pathways involved in aflatoxin B1-induced apoptosis-autophagy crosstalk in macrophages. *Free Radic Biol Med*. 2015;89:1218–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.11.006>
34. Pemble SE, Wardle A F, Taylor JB. Glutathione S-transferase class Kappa: characterization by the cloning of rat mitochondrial GST and identification of a human homologue. *Biochem J*. 1996;319(3):749–54.
7. Peters OM, Ghasemi M, Brown RH. The Journal of Clinical Investigation Emerging mechanisms of molecular pathology in ALS. *J Clin Invest*. 2015;125(6):1767–79. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4518693/pdf/JCI82693.pdf>
28. Ragunathan N, Dairou J, Pluvineau B, Martins M, Petit E, Janel N, et al. Identification of the Xenobiotic-Metabolizing Enzyme Arylamine N -Acetyltransferase 1 as a New Target of Cisplatin in Breast Cancer Cells : Molecular and Cellular Mechanisms of Inhibition. 2008;73(6):1761–8.
15. Rendic S, Di Carlo FJ. Human Cytochrome P450 Enzymes: a status report summarizing their reactions , substrates , inducers , and inhibitors. *Drug Metab Rev*. 1997; 29 (1–2):413–580.
22. Rizvanov AA, Kiyasov AP, Gaziziov IM, Yilmaz TS, Kaligin MS, Andreeva DI, et al. Human umbilical cord blood cells transfected with VEGF and L1CAM do not differentiate into neurons but transform into vascular endothelial cells and secrete neuro-trophic factors to support neuro-genesis-a novel approach in stem cell therapy. *Neurochem Int*. 2008;53(6–8):389–94.
5. Rothstein JD. Current hypotheses for the underlying biology of amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol*. 2009;65:3–9.
2. Rowland LP, Shneider NA. Amyotrophic Lateral Sclerosis. *N Engl J Med*. 2001 May 31;344(22):1688–700. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM200105313442207>.
32. Schmuck EM, Board PG, Whitbread AK, Tetlow N, Cavanaugh JA, Blackburn AC, et

al. Characterization of the monomethylarsonate reductase and dehydroascorbate reductase activities of Omega class glutathione transferase variants: Implications for arsenic metabolism and the age-at-onset of Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Pharmacogenet Genomics*. 2005;15(7):493–501.

20. Sim E, Fakis G, Laurieri N, Boukouvala S. Arylamine N-Acetyltransferases - from Drug Metabolism and Pharmacogenetics to Identification of Novel Targets for Pharmacological Intervention. Vol. 63, *Advances in Pharmacology*. Elsevier Inc.; 2012. 169-205 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-398339-8.00005-7>

42. Strange RC, Lear JT, Fryer AA. Glutathione S-transferase polymorphisms: Influence on susceptibility to cancer. *Chem Biol Interact*. 1998;111–112:351–64.

43. Thier R, Brüning T, Roos PH, Rihs HP, Golka K, Ko Y, et al. Markers of genetic susceptibility in human environmental hygiene and toxicology: The role of selected CYP, NAT and GST genes. *Int J Hyg Environ Health*. 2003;206(3):149–71.

24. Van Rooij IALM, Wegerif MJM, Roelofs HMJ, Peters WHM, Kuijpers-Jagtman AM, Zielhuis GA, et al. Smoking, genetic polymorphisms in biotransformation enzymes, and non-syndromic oral clefting: A gene-environment interaction. *Epidemiology*. 2001;12(5):502–7.

36. Wang W, Zhang F, Li L, Tang F, Siedlak SL, Fujioka H, et al. MFN2 couples glutamate excitotoxicity and mitochondrial dysfunction in motor neurons. *J Biol Chem*. 2015;290(1):168–82.

37. Weisskopf MG, Morozova N, Reilly EJO, McCullough ML, Calle EE, Thun MJ, et al. NIH Public Access. 2010;80(5):558–61.

48. Windmill KF, Gaedigk A, Hall PDM, Samarasinghe H, Grant DM, McManus ME. Localization of N -Acetyltransferases NAT1 and NAT2 in Human Tissues. 2000;29:19–29.

41. Wormhoudt LW, Commandeur JNM, Vermeulen NPE. Genetic Polymorphisms of Human N -Acetyltransferase, Cytochrome P450, Glutathione-S-Transferase, and Epoxide Hydrolase Enzymes: Relevance to Xenobiotic Metabolism and Toxicity. *Crit Rev Toxicol*. 1999;29(1):59–124. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10408449991349186>

26. Wu H, Dombrovsky L, Tempel W, Martin F, Loppnau P, Goodfellow GH, et al. Structural basis of substrate-binding specificity of human arylamine N-acetyltransferases. *J Biol Chem*. 2007;282(41):30189–97.

39. Yang CS, Yoo JSH, Ishizaki H, Hong J. Cytochrome p450Ile1: Roles in nitrosamine metabolism and mechanisms of regulation. *Drug Metab Rev*. 1990;22(2–3):147–59.

29. Yilmaz A, Tamer L, Ates NA, Yildirim O, Yildirim H, Atik U. Is GST gene polymorphism a risk factor in developing exfoliation syndrome? *Curr Eye Res*. 2005;30(7):575–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?>

8. Zarei S, Carr K, Reiley L, Diaz K, Guerra O, Altamirano P, et al. A comprehensive review of amyotrophic lateral sclerosis. *SurgNeurolInt*. 2015;6(1):171. Available from: <http://surgicalneurologyint.com/surgicalint-articles/a-comprehensive-review-of-amyotrophic-lateral-sclerosis/>.

46. Zhu X, Raina AK, Rottkamp C a, Aliev G, Perry G, Boux H, et al. Activation and redistribution of c-Jun N-terminal kinase / stress activated protein kinase in degenerating neurons in Alzheimer's disease. *Proteins*. 2001;435–41.

PAINEL GENÉTICO: MECANISMOS MOLECULARES E FISIOPATOLÓGICOS DA ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA (ELA)

Rômulo Morais Azevedo, Jordanna Mirelle Carvalho Pardino,
Laura Raniere Borges dos Anjos, Angela Adamski da Silva Reis e
Rodrigo da Silva Santos

*Laboratório de Patologia Molecular, Instituto de Ciências Biológicas (ICB), Universidade Federal de Goiás (UFG), Brasil. Autor para correspondência: rdssantos@gmail.com(R.S.S)

RESUMO

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa progressiva letal, de grande impacto, pois afeta os neurônios motores no córtex motor primário, no tronco encefálico, nas vias córtico espinhais e também na medula espinhal. Sua incidência na população varia de 0,6 a 2,6 por 100.000 habitantes. A ELA é uma doença multifatorial, predominantemente idiopática. Dos fatores associados ao desenvolvimento da ELA destacam-se os fatores genéticos. Múltiplos genes já foram padronizados como fatores preditores à ELA, através da identificação de alterações celulares e mecanismos patológicos relacionados com a morte do neurônio motor durante a neurodegeneração. Neste capítulo serão apresentados 39 genes, selecionados através de rastreamento *in silico*, implicados na ELA, bem como, seus respectivos mecanismos patológicos desencadeados. Assim, a presente pesquisa tem como principal finalidade evidenciar a relação existente entre os fatores genéticos descritos, as alterações neuronais e fisiopatologia na ELA.

Palavras-chave: Esclerose Lateral Amiotrófica. ELA. Genética. Polimorfismos.

INTRODUÇÃO

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), também conhecida como doença de Charcot ou doença de Lou Gehrig, é uma doença neurodegenerativa letal, caracterizada pela morte progressiva dos neurônios motores no cérebro e medula espinhal. Clinicamente, a doença apresenta sintomas como: disfunção motora, fraqueza muscular, espasticidade, disartria, disfagia e insuficiência respiratória, decorrente da degeneração dos neurônios.⁽¹⁾

A classificação da ELA pode variar em relação aos critérios diagnósticos utilizados, de acordo com *El Escorial World Federation of Neurology* (1994), os quais estão conforme a extensão do comprometimento dos neurônios motores superiores e inferiores, eventos de ocorrência da doença (esporádica ou familiar), se está incidentalmente correlacionada a outras patologias preexistentes, alterações clínicas, genéticas ou características epidemiológicas. A maior incidência dos casos da doença ocorre esporadicamente, estes são chamados de ELA Esporádicos (ELAS), representam 90% dos casos. Em contrapartida, apenas 10% são casos de ELA Familiar (ELAF), quando há casos relatados na família, em primeira ou segunda geração, com a mesma apresentação clínica da doença.^(2,3)

De acordo com os dados de estudos epidemiológicos, estima-se que a incidência global da ELA varia de 1,5 - 2,5/ 100.000, e prevalência de 4,06 - 7,89/ 100.000, com maior número de casos em pacientes do sexo masculino, na idade entre 55 a 75 anos.⁽⁴⁾ No Brasil, estima-se que a taxa de mortalidade da ELA, no Estado de São Paulo, foi de 0,44 - 0,76/ 100.000 pessoas entre 2002 a 2006.⁽⁵⁾ No entanto, acredita-se que a taxa de incidência da ELA é subestimada devido à dificuldade no diagnóstico, bem como, escassez de estudos direcionados à pesquisa epidemiológica dessa patologia.

Após 170 anos da sua primeira descrição, os mecanismos da patogênese na ELA permanecem, em 90% dos casos, desconhecidos. Dos fatores envolvidos, se destaca a relação direta entre os fatores genéticos. Modelos matemáticos com base de registro populacional, com foco nos

fatores genéticos, sugerem que indivíduos com ELA são portadores de variantes em risco (polimorfismos genéticos) e, em interação com fatores ambientais a longo prazo, desenvolvem as manifestações da doença. ^(6,7)

Com o avanço da biologia molecular, puderam ser identificados polimorfismos e mutações em genes específicos, relacionados na susceptibilidade à doença, envolvidos em mecanismos patológicos na morte do neurônio motor. Análises moleculares identificaram tais mecanismos, diretamente implicado aos fatores genéticos, envolvidos com a progressão da neurodegeneração e no agravamento da ELA. Dos mecanismos principais estão: desdobramento e agregação de proteínas, defeitos no transporte axonal, metabolismo anormal e acúmulo de espécies reativas de oxigênio, alteração mitocondrial, no complexo de Golgi, retículo endoplasmático, mecanismos neuroinflamatórios, distúrbio da autofagia, autofosforilação, anormalidade no sistema proteossoma ubiquitina, indução a apoptose e defeitos no canal iônico primário e secundário. ^(1,8,9,10,11)

Considerando que a ELA é uma doença neurodegenerativa progressiva letal, e, atualmente, não apresenta tratamento efetivo e diagnóstico molecular padronizado, o estudo dos fatores genéticos se apresenta com grande relevância, a fim da elucidação dos mecanismos associados com a morte do neurônio motor, e fisiopatologia da ELA.

METODOLOGIA

O trabalho foi realizado através de rastreamento *in silico*, utilizando os bancos de dados: *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO), *National Institute of Health* (PUBMED) *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) e Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Para a realização do rastreamento, foram utilizadas palavras chave e delimitadoras: Esclerose Lateral Amiotrófica; ELA; Amyotrophic Lateral Sclerosis; ALS; ALS Genetics; Polimorfismos e Mutações. Dos genes abordados, foram selecionados apenas genes já padronizados e descritos em associação com a fisiopatologia da ELA.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A ELA se apresenta como uma doença heterogênea, dado às variações de polimorfismos e mutações em genes relacionados com o desenvolvimento da patologia, região inicial do comprometimento neuronal, o grau de progressão da neurodegeneração e as manifestações clínicas da doença. Todavia, a ELAF e ELAS possuem semelhanças em suas patogêneses, bem como, nas características clínicas das doenças.⁽¹²⁾

Com o advento da biologia molecular, estudos têm sugerido e identificado múltiplos genes envolvidos nos mais variados mecanismos relacionados à morte do neurônio motor, assim descrito na Tabela 1.

Tabela 1 – Genes implicados na Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA)

Gene	Locus	Herança	Mecanismo Patológico na ELA	Patologia	Ref.
ALS 3	18q21	AD	Não determinado.	ELAF	Hand et al., 2002. ⁽¹³⁾
<i>ALS2</i>	<i>2q33.1</i>	AD	Estresse oxidativo, alteração endossomal e alteração do aparelho de Golgi.	ELAF	Yang et al., 2001. ⁽¹⁴⁾
<i>ALS7</i>	<i>20q13</i>	AD/AR	Não determinado.	ELAF	Sapp et al., 2003. ⁽¹⁵⁾
<i>ANG</i>	<i>14q11.2</i>	AD	Alterações no processamento do DNA/RNA, estresse oxidativo e ativação de mecanismos pró-inflamatórios,	E L A F / ELAS	Greenway et al., 2006. ⁽¹⁶⁾
ANXA11	10q22.3	AD	Alteração no desdobramento de proteínas, indução de agregação proteica, alterações nos níveis de Ca ⁺ /Mg ⁺ e indução de apoptose/autofagia/autofosforilação.	ELAF	Smith et al., 2017. ⁽¹⁷⁾
A R H - GEF28	5q13.2	AR	Alteração no citoesqueleto e disfunção axonal.	ELAF	Ma et al., 2014. ⁽¹⁸⁾
ATXN2	<i>12q24.12</i>	AD	Efeito tóxico.	E L A S / ELAF	Elden et al., 2011. ⁽¹⁹⁾
C9orf72	9p21.2	AD	Alteração no desdobramento de proteínas e indução de agregação proteica.	E L A F / ELAS	Liu et al., 2013. ⁽²⁰⁾
C H - CHD10	22q11.23	AD	Disfunção mitocondrial.	ELAF	Bannwarth et al., 2014. ⁽²¹⁾
CHMP2B	3p11.2	AD	Alterações no processamento do DNA/RNA, alterações nos níveis de Ca ⁺ /Mg ⁺ e disfunção axonal.	ELAS	COX et al., 2010. ⁽²²⁾
DAO	12q24.11	AD	Alteração no desdobramento de proteínas, indução de agregação proteica, estresse oxidativo, distúrbio metabólico, indução de apoptose/autofagia/autofosforilação e ativação de mecanismos pró-inflamatórios.	ELAF	Paul; Belleruche, 2012. ⁽²³⁾
DCTN1	2p13.1	AD/AR	Disfunção axonal.	E L A F / ELAS	Münch et al., 2004. ⁽²⁴⁾

ERBB4	2q34	AD	Disfunção axonal e indução de Apoptose/Autofagia/Autofosforilação.	ELAF	Takahashi et al., 2013. ⁽²⁵⁾ Plowman et al., 1992. ⁽²⁶⁾
FIG4	6q21	AD	Alteração endossomal.	E L A F / ELAS	Chow et al., 2009. ⁽²⁷⁾ Bertolin et al., 2017. ⁽²⁸⁾
FUS	16p11.2	AD	Alteração no desdobramento de proteínas e indução de agregação proteica, alterações no processamento do DNA/RNA e efeito tóxico.	E L A F / ELAS	Rebelo et al., 2016. ⁽²⁹⁾ Wang et al., 2008. ⁽³⁰⁾
<i>HFE</i>	6p22.2	AR	Distúrbio metabólico, fator tóxico e alteração no retículo endoplasmático.	ELAS	Bertazzi et al., 2017. ⁽³¹⁾ Feder et al., 1996. ⁽³²⁾
H N R N - PA1	12q13.13	AD	Alteração no desdobramento de proteínas e indução de agregação proteica,	ELAS	Kim et al., 2013. ⁽³³⁾ Paronetto et al., 2007. ⁽³⁴⁾
MATR3	5q31.2	AD	Alterações no processamento do DNA/RNA.	E L A F / ELAS	Johnson et al., 2014. ⁽³⁵⁾
MTF1	1p34.3	HD	Efeito tóxico.	ELAS	Morahans et al., 2007. ⁽³⁶⁾ Brugnera et al., 1994. ⁽³⁷⁾
<i>NEFH</i>	2q12.2	AR, AD	Alteração no citoesqueleto.	ELAF	Al-Chalabi et al., 1999. ⁽³⁸⁾
NEK1	4q33	AD	Alterações no processamento do DNA/RNA, estresse oxidativo e disfunção mitocondrial.	E L A F / ELAS	Kenna et al., 2016. ⁽³⁹⁾ Brenner et al., 2016. ⁽⁴⁰⁾
OPTN	10p13	AD	Alteração no desdobramento de proteínas e indução de agregação proteica, alteração do aparelho de Golgi e alteração no retículo endoplasmático.	E L A F / ELAS	Fifita et al., 2016. ⁽⁴¹⁾ Deng et al., 2011. ⁽⁴²⁾
PFN1	17p13.2	AD	Alteração no desdobramento de proteínas e indução de agregação proteica, e alteração no citoesqueleto.	E L A F / ELAS	Wu et al., 2012. ⁽⁴³⁾ Ferron et al., 2007. ⁽⁴⁴⁾
PON1	7q21.3	AD/AR	Estresse oxidativo e distúrbio metabólico.	ELAS	Morahan et al., 2007. ⁽⁴⁵⁾ Lee et al., 2015. ⁽⁴⁶⁾
PRPH	12q13.12	AD/AR	Alteração no citoesqueleto.	E L A F / ELAS	Corrado et al., 2011. ⁽⁴⁷⁾ Leung et al., 2004. ⁽⁴⁸⁾

<i>SETX</i>	<i>3q34.13</i>	AD	Alterações no processamento do DNA/RNA, indução de Apoptose/Autofagia/Autofosforilação e efeito tóxico.	ELAF	Hirano et al., 2011. ⁽⁴⁹⁾ Chen et al., 2004. ⁽⁵⁰⁾
SIGMAR1	9p13.3	AR	Distúrbio metabólico e alteração no retículo endoplasmático.	ELAF	Mavlyutov et al., 2010. ⁽⁵¹⁾
SMN1	5q13.2	AR	Alterações no processamento do DNA/RNA e estresse oxidativo.	ELAS	Pellizzoni L. et al., 1998. ⁽⁵²⁾
<i>SOD1</i>	<i>21q22.11</i>	AR, AD	Alteração no desdobramento de proteínas e indução de agregação proteica, disfunção mitocondrial, distúrbio metabólico, indução de apoptose/autofagia/autofosforilação, ativação microglial e efeito tóxico.	E L A F / ELAS	Carri et al., 2015. ⁽⁵³⁾ Régal et al., 2006. ⁽⁵⁴⁾
<i>SORT1</i>	<i>1p13.3</i>	HI	Alteração do aparelho de Golgi, alteração endossomal e indução de Apoptose/Autofagia/Autofosforilação.	ELAF	Nykjaer et al., 2004. ⁽⁵⁵⁾
SPG11	15q21.1	AR	Alteração no citoesqueleto e alteração endossomal.	ELAF	Daoud et al., 2002. ⁽⁵⁶⁾ Orlacchio et al., 2010. ⁽⁵⁷⁾
SQSTM1	5q35.3	AD	Alteração no desdobramento de proteínas e indução de agregação proteica, Indução de Apoptose/Autofagia/Autofosforilação,	E L A F / ELAS	Le Ber, 2013. ⁽⁵⁸⁾ Hirano et al., 2013. ⁽⁵⁹⁾
<i>TARDBP</i>	<i>1p36.22</i>	AD	Alterações no processamento do DNA/RNA, Alteração no citoesqueleto,	E L A F / ELAS	Van Deerling et al., 2008. ⁽⁶⁰⁾ Luquin et al., 2009. ⁽⁶¹⁾
TBK1	12q14.2	AD	Ativação de mecanismos pró-inflamatórios e estresse oxidativo.	E L A F / ELAS	Pottier et al., 2015. ⁽⁶²⁾ Tohrai et al., 2017. ⁽⁶³⁾
TRPM7	15q21.2	AD	Alterações nos níveis de Ca ²⁺ /Mg ²⁺ , Indução de Apoptose/Autofagia/Autofosforilação e Efeito tóxico.	ELAF	Hermosura et al., 2005. ⁽⁶⁴⁾ Özoguz et al., 2015. ⁽⁶⁵⁾
TUBA4A	2q35	AD	Alteração no desdobramento de proteínas e indução de agregação proteica, Alteração no citoesqueleto,	ELAF	Rademakers; Blitterswijk, 2014. ⁽⁶⁶⁾ Smith et al., 2014. ⁽⁶⁷⁾
UBQLN2	Xp11.21	DAX	Alteração no desdobramento de proteínas e indução de agregação proteica.	ELAF	Fahed et al., 2014. ⁽⁶⁸⁾ Deng et al., 2012. ⁽⁶⁹⁾

<i>VAPB</i>	<i>20q13.32</i>	AD	Alterações nos níveis de $\text{Ca}^{+}/\text{Mg}^{+}$, Disfunção axonal, Distúrbio metabólico, alteração endossomal, indução de Apoptose/Autofagia/Autofosforilação,	ELAF	Nishimura et al., 2004. (70) Mórotz et al., 2012. (71) Landers et al., 2008. (72)
<i>VCP</i>	<i>9p13.3</i>	AD	Alteração no desdobramento de proteínas e indução de agregação proteica, Estresse oxidativo, Disfunção mitocondrial, Indução de Apoptose/Autofagia/Autofosforilação e Alteração no retículo endoplasmático.	ELAF	Johnson et al., 2010. ⁽⁷³⁾ Hall et al., 2017. ⁽⁷⁴⁾

AD. Autossômico dominante; AR. Autossômico Recessivo; HI. Herança Indeterminada; DAX. Dominância associada ao cromossomo X; ELAF. Esclerose Lateral Amiotrófica Familiar; ELAS. Esclerose Lateral Amiotrófica Esporádica.

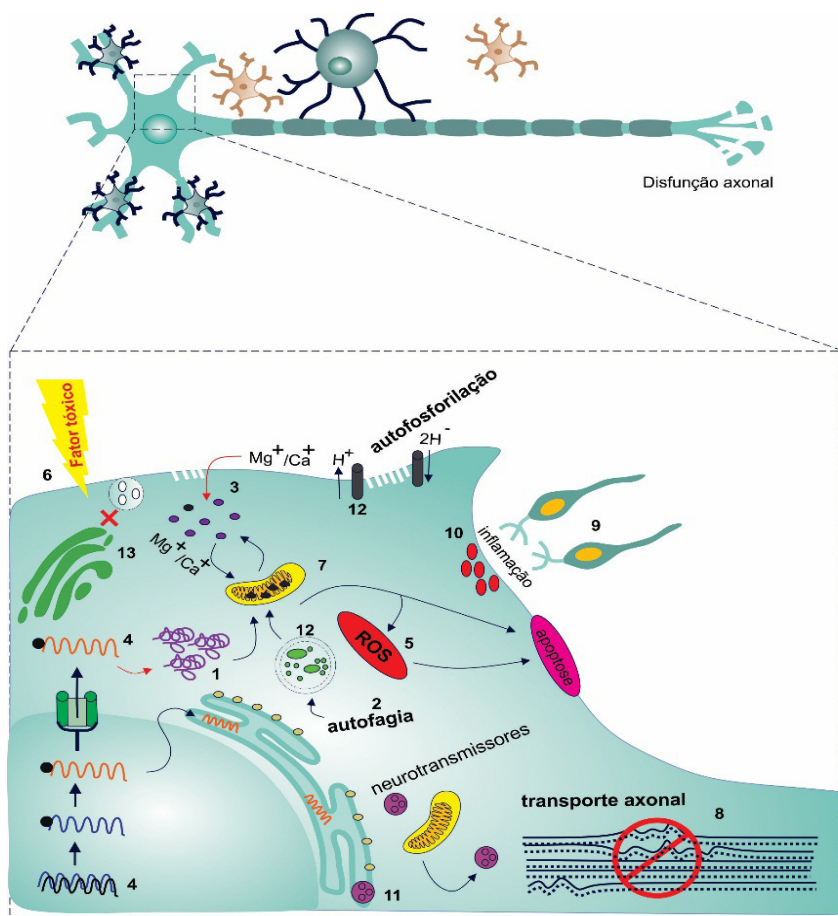


Figura 3 – Mecanismos patológicos na ela

Fonte: Adaptado de Hardiman et al., 2017.

1: Alteração no desdobramento de proteínas e indução de agregação proteica; 2: Indução de autofagia; 3: Alteração de Ca^{+} e Mg^{+} ; 4: Alteração no processamento do DNA/RNA; 5: Estresse oxidativo; 6: Fator Tóxico; 7: Alteração mitocondrial; 8: Disfunção axonal; 9: Ativação da microglia; 10: Inflamação; 11: Alteração no retículo endoplasmático; 12: Ativação de enzimas Lisosomos/Fosfolipases; 13: Alteração no Aparelho de Golgi;

A neurodegeneração é a principal característica patológica da ELA, responsável pela progressão da doença. A falência dos neurônios motores dá-se por diversos mecanismos de alteração celular, ilustrados na Figura 1, os quais possuem ligação direta com os fatores genéticos.

A alteração no desdobramento de proteínas e indução de agregação proteica, evidenciada nos casos de polimorfismos em determinados genes, como: *ANXA11*, *C9orf72*, *DAO*, *FUS*, *HNRNPA*, *OPTN*, *PFN1*, *SOD1*, *SQSTM1*, *TUBA4A*, *UBQLN2* e *VCP*, e levam à tradução de proteínas anormais, denominadas de “*misfolden*” que afetam direta ou indiretamente na atividade biológica das proteínas, celular e nos mecanismos de autofagia. E, a longo prazo, está relacionado com acúmulo e agregação proteica nas células neuronais, resultante da desordem no tráfego de proteínas defeituosas. Os agregados proteicos, principalmente de proteínas ubiquitinas, está associado com inclusões nas células neuronais, por meio de imunoreação, comprometimento estrutural e estresse celular. Tal mecanismo foi evidenciado no processo da morte do neurônio motor na ELAF e ELAS.^(17,20,23,29,33,41,43,54,66,68,74,75)

Os genes *NEK1*, *SETX* e *FUS* estão relacionados com mecanismos de respostas e reparo adequado ao dano do DNA. Polimorfismos nesses genes alteram suas atividades na manutenção da integridade genômica, associados aos casos de ELAF e ELAS, relacionados ao estresse oxidativo celular, síntese de proteínas defeituosas, e indução a apoptose.^(29,39,50) Os genes *CHMP2B*, *MATR3*, *SMN1*, *TARDBP* e *ANG* atuam no metabolismo do RNA, através da regulação da transcrição e *splicing*, contribuem para o processo de crescimento e desenvolvimento das células neuronais, biogênese de microRNA, divisão celular e apoptose. A alteração de tais mecanismos, evidenciada em casos de polimorfismos nos respectivos genes, está associada com a ELAF e ELAS através de erros no processamento do mRNA, imaturação das células neuronais, comprometimento funcional e estrutural.^(,22,35,60,76,77)

A alteração na homeostase de Ca^+/Mg^+ , identificados em casos de polimorfismos nos genes *TRPM7*, *ANXA11*, *CHMP2B* e *VAPB*, se apresenta como um mecanismo patológico na ELAF e ELAS. Tal mecanismo tem como efeito a excitotoxicidade, ativação de enzimas fosfolipases, endonucleases e proteases, estresse oxidativo intrínseco, danos no citoesqueleto, membranal e no DNA, diretamente relacionado à ativação dos processos de autofagia.^(17,22,70,78)

A disfunção mitocondrial, identificado em casos de polimorfismos nos genes *CHCHD10*, *NEK1*, *SOD1* e *VCP*, é um mecanismo patológico na ELA. A mitocôndria atua em um papel crucial na homeostase do cálcio, produção de energia e controle de apoptose. Tais polimorfismos estão relacionados com a alteração funcional e estrutural mitocondrial, ocasionando disfunção na cadeia respiratória associada ao dano oxidativo, fragmentação da rede mitocondrial, desorganização e dilatação das cristas mitocondriais, indução de agregados de proteínas multadas em vacúolos no espaço intermembranar e despolarização da membrana mitocondrial, desregulação do cálcio intracelular, associado a apoptose e morte do neurônio motor.^(21,39,53,74)

Os neurônios motores são células altamente polarizadas e com grandes axônios. O axônio é responsável pelo transporte dos impulsos nervosos e compartilhamento de componentes essenciais para os neurônios, como RNA, proteínas e organelas, através dos microtúbulos e dineínas.⁽⁹⁾ A disfunção axonal, identificado em casos de polimorfismo nos genes *ARHGEF28*, *CHMP2B*, *DCTN1*, *ERBB4* e *VAPB*, se apresenta como um mecanismo patológico na ELA através da desestabilização dos microtúbulos e complexo dineína-dinina, comprometimento estrutural axonal, bloqueio do transporte axonal anterógrado de mitocôndrias, desregulação do Ca^{2+} intracelular e acúmulo de glutamato, que tem como efeito a excitotoxicidade e apoptose das células neuromotoras.^(22,71,79)

Para a manutenção de sua polarização e excitocidade, os neurônios motores precisam manter a homeostase de energia, íons e proteínas constante. Distúrbios metabólicos, identificados em casos de polimorfismo nos genes *ERBB4*, *HFE*, *PON1*, *SOD1*, *VAPB*, *SIGMAR1* e *DAO* afetam na disponibilidade de ATP, homeostase iônica, metabolismo de lipídeos e controle de qualidade de proteínas, associadas a ELA, através de processos de estresse oxidativo e autofosforilação.^(23,25,45,54,70,80,81)

As células microglias são células de defesa da neuroglia, responsáveis pela imunoproteção no parênquima cerebral e medula espinhal. Estudos demonstram o processo patológico de ativação microglial, identificado em casos de polimorfismos no gene *SOD1*, na neurodegeneração através do processo de neuroinflamação e neurotoxicidade,

decorrente da liberação de citocinas pró-inflamatórias neuronais mediada por astrócitos.⁽⁸²⁾ E, polimorfismos nos genes *ANG* e *DAO* estão relacionados com mecanismos pró-inflamatórios, por meio da ativação da enzima NADPH, produções de espécies reativas de oxigênio (ROS) e beta amiloides.^(23,83)

A alteração endossomal, identificada em casos de polimorfismo no gene *ALS2* e *VAPB*, se apresenta como um mecanismo patológico na ELA, através de alterações no tráfego endossômico e transporte de proteínas, essencial para o preparo das vesículas sinápticas e liberação de neurotransmissores, relacionados com acúmulo de proteínas defeituosas, processos de excitotoxicidade e indução de apoptose.^(70,84)

Alteração no retículo endoplasmático e aparelho de Golgi,, identificado em casos de polimorfismo nos genes *ALS2*, *HFE*, *OPTN*, *SIGMAR1*, *VAPB* e *VCP*, está associado a ELA, através da desregulação de mecanismos na tradução e degradação de proteínas associadas ao retículo endoplasmático, ativação das enzimas caspases, estresse oxidativo e indução a apoptose.^(14,31,41,51,70,74)

Um dos fatores descritos no desenvolvimento da ELA é a intoxicação, por pesticidas, metais pesados e produtos metabólitos.⁽⁸⁵⁾ Casos de polimorfismos nos genes *ATXN2*, *FUS*, *MTF1*, *SETX*, *SOD1* e *TRPM7* estão relacionados com fatores tóxicos devido alteração nos mecanismos de excreção de substâncias tóxicas, e, consequentemente, propiciando acúmulo destas, causando estresse celular, alteração no desdobramento de proteína, comprometimento do proteassoma, excitotoxicidade, estresse oxidativo, estresse do retículo endoplasmático, comprometimento do transporte axonal, axonopatia, inflamação, processamento alterado de RNA e disfunção mitocondrial, e ativação dos sinalizadores de apoptose e indução de autofosforilação.^(19,37,51,54,64,86)

Indução de Apoptose/Autofagia/Autofosforilação, identificado em casos de polimorfismo nos genes *ANXA11*, *HFE*, *SETX*, *SOD1*, *SQSTM1*, *TRPM7*, *VAPB*, *VCP* e *DAO* se apresenta como um mecanismo patológico na ELA, decorrente outros fatores como disfunção mitocondrial, agregação proteica, alteração no DNA, metabolismo neuronal e excitotoxicidade, os quais estão relacionados com a desregulação e ativa-

ção em processos enzimáticos indutores de autofagia e autofosforilação e sinalizadores de apoptose.^(17,23,31,49,53,58,70,73,78)

O estresse oxidativo considerado um mecanismo patológico na ELA, surge através do desequilíbrio entre geração e remoção de espécies reativas de oxigênio (ROS), ou da incapacidade do sistema biológico remover e reparar os danos induzidos por ROS.⁽⁹⁾ Polimorfismos nos genes *ALS2*, *ANG*, *DAO*, *NEK1*, *PON1*, *SMN1* e *VCP* apresentam uma relação direta com mecanismos de estresse oxidativo, através da alteração na codificação de proteínas antioxidativas, reativação de radicais hidroxila, ativação da cascata de danos oxidativos, alteração funcional e estresse nas organelas, alteração de canais iônicos, ativação de enzimas fosfolipases, endonucleases e proteases, indução à apoptose, autofagia e autofosforilação.^(23,39,45,74,76,77,84)

Assim, a progressão e morte das células neuromotoras, principal característica da ELA, está diretamente associada aos fatores genéticos, através dos mecanismos patológicos decorrentes de polimorfismos e mutações em genes específicos. Portanto, conhecer esses fatores genéticos e correlacioná-los a fisiopatologia da ELA, é de suma importância, visto que atualmente, a mesma não apresenta tratamento eficaz e diagnóstico molecular definitivo, e tais conhecimentos podem fornecer subsídios para futuras pesquisas e elucidação dos multieventos patológicos desencadeados na morte neuronal e progressão da doença.

REFERÊNCIAS

- 38 Al-Chalabi A, Andersen PM, Nilsson P, Chioza B, Andersson JL, Russ C, et al. Deletions of the heavy neurofilament subunit tail in amyotrophic lateral sclerosis. *Hum Mol Genet.* 1999; 8(2): 157–64.
- 12 Al-Chalabi A, Hardiman O, Kiernan MC, Chiò A, Rix-Brooks B, van den Berg LH. Amyotrophic lateral sclerosis: moving towards a new classification system. *Lancet Neurol.* 2016 Oct; 15(11): 1182–94.
80. Al-Saif A, Al-Mohanna F, Bohlega S. A mutation in sigma-1 receptor causes juvenile amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol.* 2011; 70(6): 913–9.
21. Bannwarth S, Ait-El-Mkadem S, Chaussenot A, Genin EC, Lacas-Gervais S, Fragaki K, et al. A mitochondrial origin for frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis through CHCHD10 involvement. *Brain.* 2014 Aug;137(8): 2329–45.
31. Bertazzi RN, Martins FR, Saade SZZ, Guedes VR. Esclerose lateral amiotrófica. *Rev Patol*

do Tocantins. 2017 Sep 26; 4(3): 54.

28. Bertolin C, Querin G, Bozzoni V, Martinelli I, De Bortoli M, Rampazzo A, et al. New FIG4 gene mutations causing aggressive ALS. *Eur J Neurol*. 2017 Mar; 25(3): e41–2.

40. Brenner D, Müller K, Wieland T, Weydt P, Böhm S, Lulé D, et al. NEK1 mutations in familial amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*. 2016 May; 139(5): e28–e28.

37. Brugnera E, Georgiev O, Radtke F, Heuchel R, Baker E, Sutherland GR, et al. Cloning, chromosomal mapping and characterization of the human metal-regulatory transcription factor MTF-1. *Nucleic Acids Res*. 1994; 22(15): 3167–73.

53. Carri MT, Valle C, Bozzo F, Cozzolino M. Oxidative stress and mitochondrial damage: importance in non-SOD1 ALS. *Front Cell Neurosci*. 2015 Feb 17; 9(February):1–6.

1. Chen S, Sayana P, Zhang X, Le W. Genetics of amyotrophic lateral sclerosis: An update. *Mol Neurodegener*. 2013; 8(1):1.

50. Chen Y-Z, Bennett CL, Huynh HM, Blair IP, Puls I, Irobi J, et al. DNA/RNA Helicase Gene Mutations in a Form of Juvenile Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS4). *Am J Hum Genet*. 2004 Jun; 74(6): 1128–35.

27. Chow CY, Landers JE, Bergren SK, Sapp PC, Grant AE, Jones JM, et al. Deleterious Variants of FIG4, a Phosphoinositide Phosphatase, in Patients with ALS. *Am J Hum Genet*. 2009 Jan; 84(1): 85–8.

47. Corrado L, Carlomagno Y, Falasco L, Mellone S, Godi M, Cova E, et al. A novel peripherin gene (PRPH) mutation identified in one sporadic amyotrophic lateral sclerosis patient. *Neurobiol Aging*. 2011 Mar; 32(3): 552.e1–552.e6.

22. Cox LE, Ferraiuolo L, Goodall EF, Heath PR, Higginbottom A, Mortiboys H, et al. Mutations in CHMP2B in Lower Motor Neuron Predominant Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). *Cookson MR, editor. PLoS One*. 2010 Mar 24; 5(3): e9872.

56. Daoud H, Zhou S, Noreau A, Sabbagh M, Belzil V, Dionne-Laporte A, et al. Exome sequencing reveals SPG11 mutations causing juvenile ALS. *Neurobiol Aging*. 2012. Apr 33(4): 839.e5–839.e9.

69. Deng H, Chen W, Hong S, Boycott KM, Gorrie GH, Siddique N, et al. Mutations in UBQLN2 cause dominant X-linked juvenile and adult-onset ALS and ALS/dementia. *Nature*. 2011; 477(7363): 211–5.

42. Deng H-X. Differential Involvement of Optineurin in Amyotrophic Lateral Sclerosis With or Without SOD1 Mutations. *Arch Neurol*. 2011 Aug 1; 68(8): 1057.

19. Elden AC, Kim H, Hart MP, Chen-Plotkin AS, Johnson BS, Fang X, et al. Ataxin-2 intermediate-length polyglutamine expansions are associated with increased risk for ALS. *Nature*. 2010 Aug 26; 466(7310): 1069–75.

68. Fahed AC, McDonough B, Gouvion CM, Newell KL, Dure LS, Bebin M, et al. UBQLN2 mutation causing heterogeneous X-linked dominant neurodegeneration. *Ann Neurol*. 2014; 75(5): 793–8.

75. Fecto F. SQSTM1 Mutations in Familial and Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Arch Neurol*. 2011 Nov 1;68(11):1440.

32. Feder JN, Gnirke A, Thomas W, Tsuchihashi Z, Ruddy DA, Basava A, et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet*. 1996 Aug 1; 13(4): 399–408.

9. Ferraiuolo L, Kirby J, Grierson AJ, Sendtner M, Shaw PJ. Molecular pathways of motor neuron injury in amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2011;7(11):616–30.
44. Ferron F, Rebowski G, Lee SH, Dominguez R. Structural basis for the recruitment of profilin–actin complexes during filament elongation by Ena/VASP. *EMBO J*. 2007 Oct 31; 26(21): 4597–606.
41. Fifta JA, Williams KL, Sundaramoorthy V, Mccann EP, Nicholson GA, Atkin JD, et al. A novel amyotrophic lateral sclerosis mutation in OPTN induces ER stress and Golgi fragmentation in vitro. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener*. 2017 Jan 2; 18(1–2): 126–33.
78. Freischmidt A, Wieland T, Richter B, Ruf W, Schaeffer V, Müller K, et al. Haploinsufficiency of TBK1 causes familial ALS and fronto-temporal dementia. *Nat Neurosci*. 2015; 18(5): 631–6.
16. Greenway MJ, Andersen PM, Russ C, Ennis S, Cashman S, Donaghy C, et al. ANG mutations segregate with familial and “sporadic” amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Genet*. 38(4): 411–3. 2006.
74. Hall CE, Yao Z, Choi M, Tyzack GE, Serio A, Luisier R, et al. Progressive Motor Neuron Pathology and the Role of Astrocytes in a Human Stem Cell Model of VCP-Related ALS. *Cell Rep*. 2017; 19(9): 1739–49.
13. Hand CK, Khoris J, Salachas F, Gros-Louis F, Lopes AAS, Mayeux-Portas V, et al. A novel locus for familial amyotrophic lateral sclerosis, on chromosome 18q. *Am J Hum Genet*. 2002; 70(1): 251–6.
2. Hardiman O, Al-Chalabi A, Chio A, Corr EM, Logroscino G, Robberecht W, et al. Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Nat Rev Dis Prim*. 3, 2017.
64. Hermosura MC, Nayakanti H, Dorovkov M V, Calderon FR, Ryazanov AG, Haymer DS, et al. A TRPM7 variant shows altered sensitivity to magnesium that may contribute to the pathogenesis of two Guamanian neurodegenerative disorders. *Proc Natl Acad Sci*. 2005 Aug 9; 102(32): 11510–5.
59. Hirano M, Nakamura Y, Saigoh K, Sakamoto H, Ueno S, Isono C, et al. Mutations in the gene encoding p62 in Japanese patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*. 2013; 80(5): 458–63.
49. Hirano M, Quinzii CM, Mitsumoto H, Hays AP, Roberts JK, Richard P, et al. Senataxin mutations and amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler*. 2011 May 29; 12(3): 223–7.
10. Iguchi Y, Katsuno M, Ikenaka K, Ishigaki S, Sobue G. Amyotrophic lateral sclerosis: An update on recent genetic insights. *J Neurol*. 2013; 260(11): 2917–27.
73. Johnson JO, Mandrioli J, Benatar M, Abramzon Y, Van Deerlin VM, Trojanowski JQ, et al. Exome Sequencing Reveals VCP Mutations as a Cause of Familial ALS. *Neuron*. 2010 Dec; 68(5): 857–64.
35. Johnson JO, Pioro EP, Boehringer A, Chia R, Feit H, Renton AE, et al. Mutations in the Matrin 3 gene cause familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Neurosci*. 2014 May 30; 17(5): 664–6.
85. Kang H, Cha ES, Choi GJ, Lee WJ. Amyotrophic Lateral Sclerosis and Agricultural Environments: A Systematic Review. *J Korean Med Sci*. 2014; 29(12): 1610.
39. Kenna KP, van Doormaal PTC, Dekker AM, Ticozzi N, Kenna BJ, Diekstra FP, et al.

- NEK1 variants confer susceptibility to amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Genet.* 2016 Sep 25; 48(9): 1037–42.
7. Kiernan MC, Vucic S, Cheah BC, Turner MR, Eisen A, Hardiman O, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet.*; 377(9769): 942–55, 2011.
33. Kim HJ, Kim NC, Wang Y, Scarborough EA, Moore J, Diaz Z, et al. Mutations in prion-like domains in hnRNPA2B1 and hnRNPA1 cause multisystem proteinopathy and ALS. *Nature.* 2013 Mar 3; 495(7442): 467–73.
84. Kunita R, Otomo A, Mizumura H, Suzuki K, Showguchi-Miyata J, Yanagisawa Y, et al. Homo-oligomerization of ALS2 through Its Unique Carboxyl-terminal Regions Is Essential for the ALS2-associated Rab5 Guanine Nucleotide Exchange Activity and Its Regulatory Function on Endosome Trafficking. *J Biol Chem.* 2004; 279(37): 38626–35.
72. Landers JE, Leclerc AL, Shi L, Virkud A, Cho T, Maxwell MM, et al. New VAPB deletion variant and exclusion of VAPB mutations in familial ALS. *Neurology.* 2008 Apr 1; 70(14): 1179–85.
58. Le Ber I. SQSTM1 Mutations in French Patients With Frontotemporal Dementia or Frontotemporal Dementia With Amyotrophic Lateral Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2013 Sep 16; 70(11): 1403–10.
46. Lee YH, Kim J-H, Seo YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Paraoxonase 1 Q192R and L55M polymorphisms and susceptibility to amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis. *Neurol Sci.* 2015 Jan 10; 36(1): 11–20.
48. Leung CL, He CZ, Kaufmann P, Chin SS, Naini A, Liem RKH, et al. A Pathogenic Peripheralin Gene Mutation in a Patient with Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Brain Pathol.* 2006 Apr 5; 14 (3) : 290–6.
20. Liu Y, Yu J-T, Zong Y, Zhou J, Tan L. C9ORF72 Mutations in Neurodegenerative Diseases. *Mol Neurobiol.* 2013 Feb; 10; 49(1): 386–98.
61. Luquin N, Yu B, Saunderson RB, Trent RJ, Pamphlett R. Genetic variants in the promoter of TARDBP in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neuromuscul Disord.* 2009; 19(10): 696–700.
18. Ma Y, Tang L, Chen L, Zhang B, Deng P, Wang J, et al. ARHGEF28 gene exon 6/intron 6 junction mutations in Chinese amyotrophic lateral sclerosis cohort. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener.* 2014 Jun; 15(3–4): 309–11.
5. Matos SE, Conde MTRP, Fávero FM, Taniguchi M, Quadros AAJ, Fontes SV, et al. Mortality rates due to amyotrophic lateral sclerosis in São Paulo City from 2002 to 2006. *Arq Neuropsiquiatr.* 2011; 69(6): 861–6.
51. Mavlyutov TA, Epstein ML, Andersen KA, Ziskind-Conhaim L, Ruoho AE. The sigma-1 receptor is enriched in postsynaptic sites of C-terminals in mouse motoneurons. An anatomical and behavioral study. *Neuroscience.* 2010 May; 167 (2): 247–55.
36. Morahan JM, Yu B, Trent RJ, Pamphlett R. Genetic susceptibility to environmental toxicants in ALS. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet.* 2007 Oct 5; 144B(7): 885–90.
71. Morotz GM, De Vos KJ, Vagnoni A, Ackerley S, Shaw CE, Miller CCJ. Amyotrophic lateral sclerosis-associated mutant VAPBP56S perturbs calcium homeostasis to disrupt axonal transport of mitochondria. *Hum Mol Genet.* 2012 May 1; 21(9): 1979–88.
24. Munch C, Sedlmeier R, Meyer T, Homberg V, Sperfeld AD, Kurt A, et al. Point mutations

of the p150 subunit of dynactin (DCTN1) gene in ALS. *Neurology*. 2004 Aug 24;63(4):724–6.

81. Nandar W, Neely EB, Simmons Z, Connor JR. H63D HFE genotype accelerates disease progression in animal models of amyotrophic lateral sclerosis. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis*. 2014; 1842(12): 2413–26.

82. Neal M, Richardson JR. Epigenetic regulation of astrocyte function in neuroinflammation and neurodegeneration. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis*. 2018; 1864(2): 432–43.

70. Nishimura AL, Mitne-Neto M, Silva HCA, Richieri-Costa A, Middleton S, Cascio D, et al. A Mutation in the Vesicle-Trafficking Protein VAPB Causes Late-Onset Spinal Muscular Atrophy and Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Am J Hum Genet*. 2004; 75(5): 822–31.

55. Nykjaer A, Lee R, Teng KK, Jansen P, Madsen P, Nielsen MS, et al. Sortilin is essential for proNGF-induced neuronal cell death. *Nature*. 2004 Feb 26; 427(6977): 843–8.

57. Orlacchio A, Babalini C, Borreca A, Patrono C, Massa R, Basaran S, et al. SPATACSIN mutations cause autosomal recessive juvenile amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*. 2010 Feb 1;133(2): 591–8.

65. Özoğuz A, Uyan Ö, Birdal G, Iskender C, Kartal E, Lahut S, et al. The distinct genetic pattern of ALS in Turkey and novel mutations. *Neurobiol Aging*. 2015; 36(4): 1764.e9–1764.e18.

34. Paronetto MP, Achsel T, Massiello A, Chalfant CE, Sette C. The RNA-binding protein Sam68 modulates the alternative splicing of Bcl-x. *J Cell Biol*. 2007 Mar 26; 176(7): 929–39.

23. Paul P, de Belleruche J. The role of d-amino acids in amyotrophic lateral sclerosis pathogenesis: a review. *Amino Acids*. 2012 Nov 14; 43(5): 1823–31.

52. Pellizzoni L, Kataoka N, Charroux B, Dreyfuss G. A Novel Function for SMN, the Spinal Muscular Atrophy Disease Gene Product, in Pre-mRNA Splicing. *Cell*. 1998 Nov; 95(5): 615–24.

26. Plowman GD, Culouscou JM, Whitney GS, Green JM, Carlton GW, Foy L, et al. Ligand-specific activation of HER4/p180erbB4, a fourth member of the epidermal growth factor receptor family. *Proc Natl Acad Sci* . 1993 Mar 1;90 (5): 1746–50.

62. Pottier C, Bieniek KF, Finch N, van de Vorst M, Baker M, Perkersen R, et al. Whole-genome sequencing reveals important role for TBK1 and OPTN mutations in frontotemporal lobar degeneration without motor neuron disease. *Acta Neuropathol*. 2015; 130(1): 77–92.

66. Rademakers R, van Blitterswijk M. Excess of Rare Damaging TUBA4A Variants Suggests Cytoskeletal Defects in ALS. *Neuron*. 2014; 84(2): 241–3.

29. Rebelo AP, Abrams AJ, Cottenie E, Horga A, Gonzalez M, Bis DM, et al. Cryptic Amyloidogenic Elements in the 3' UTRs of Neurofilament Genes Trigger Axonal Neuropathy. *Am J Hum Genet*. 2016 Apr; 98(4): 597–614.

54. Régal L, Vanopdenbosch L, Tilkin P, Van Den Bosch L, Thijs V, Sciôt R, et al. The G93C Mutation in Superoxide Dismutase 1. *Arch Neurol*. 2006 Feb 1; 63(2): 262.

11. Renton AE, Chiò A, Traynor BJ. State of play in amyotrophic lateral sclerosis genetics. *Nat Neurosci*. 26; 17(1): 17–23. 2014.

3. Rothstein JD. Current hypotheses for the underlying biology of amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol*. 2009; 65:3–9.

83. Saavedra JM. Angiotensin II AT 1 receptor blockers as treatments for inflammatory brain disorders. *Clin Sci*. 2012 Nov 1;123 (10): 567–90.

15. Sapp PC, Hosler BA, McKenna-Yasek D, Chin W, Gann A, Genise H, et al. Identification of two novel loci for dominantly inherited familial amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Hum Genet.* 2003; 73(2): 397–403.
67. Smith BN, Ticozzi N, Fallini C, Gkazi AS, Topp S, Kenna KP, et al. Exome-wide Rare Variant Analysis Identifies TUBA4A Mutations Associated with Familial ALS. *Neuron.* 2014; 84(2): 324–31.
17. Smith BN, Topp SD, Fallini C, Shibata H, Chen H-J, Troakes C, et al. Mutations in the vesicular trafficking protein annexin A11 are associated with amyotrophic lateral sclerosis. *Sci Transl Med.* 2017 May 3; 9(388): 1–15.
8. Souza PVSD, Pinto WBVR, Chieia MAT, Oliveira ASB. Bases clínicas e genéticas da esclerose lateral amiotrófica familiar. *Arq Neuropsiquiatr.*; 73(12): 1026–37, 2015.
23. Takahashi Y, Fukuda Y, Yoshimura J, Toyoda A, Kurppa K, Moritoyo H, et al. ERBB4 Mutations that Disrupt the Neuregulin-ErbB4 Pathway Cause Amyotrophic Lateral Sclerosis Type 19. *Am J Hum Genet.* . 2013 Nov; 93(5): 900–5.
4. Talbott EO, Malek AM, Lacomis D. The epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis. *Handbook of Clinical Neurology.* Elsevier B.V.; 2016. 1st ed. Vol. 138.225–238.
63. Tohnai G, Nakamura R, Sone J, Nakatochi M, Yokoi D, Katsuno M, et al. Frequency and characteristics of the TBK1 gene variants in Japanese patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging.* 2018; 15–158.
60. Van Deerlin VM, Leverenz JB, Bekris LM, Bird TD, Yuan W, Elman LB, et al. TARDBP mutations in amyotrophic lateral sclerosis with TDP-43 neuropathology: a genetic and histopathological analysis. *Lancet Neurol.* 2008; 7(5): 409–16.
79. Van Horck FPG, Ahmadian MR, Haeusler LC, Moolenaar WH, Kranenburg O. Characterization of p190RhoGEF, A RhoA-specific Guanine Nucleotide Exchange Factor That Interacts with Microtubules. *J Biol Chem.* 2001; 276(7): 4948–56.
80. Vance C, Rogelj B, Hortobagyi T, De Vos KJ, Nishimura AL, Sreedharan J, et al. Mutations in FUS, an RNA Processing Protein, Cause Familial Amyotrophic Lateral Sclerosis Type 6. *Science* (80-). 2009; 323(5918): 1208–11.
86. Veldink JH, Kalmijn S, Van der Hout AH, Lemmink HH, Groeneveld GJ, Lummen C, et al. SMN genotypes producing less SMN protein increase susceptibility to and severity of sporadic ALS. *Neurology.* 2005; 65(6): 820–5.
30. Wang X, Arai S, Song X, Reichart D, Du K, Pascual G, et al. Induced ncRNAs allosterically modify RNA-binding proteins in cis to inhibit transcription. *Nature.* 2008 Jul 3; 454(7200): 126–30.
43. Wu C-H, Fallini C, Ticozzi N, Keagle PJ, Sapp PC, Piotrowska K, et al. Mutations in the profilin 1 gene cause familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature.* 2012 Aug 15 48 (7412): 499–503.
76. Wu D, Yu W, Kishikawa H, Folkerth RD, Iafrate AJ, Shen Y, et al. Angiogenin loss-of-function mutations in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol.* 2007; 62(6): 609–17.
14. Yang Y, Hentati A, Deng H-X, Dabbagh O, Sasaki T, Hirano M, et al. The gene encoding alsin, a protein with three guanine-nucleotide exchange factor domains, is mutated in a form of recessive amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Genet.* 2001 Oct; 29(2): 160–5.

POLIMORFISMOS GENÉTICOS COMO DETERMINANTES NA PERFORMANCE FÍSICA DE ATLETAS DE ALTO RENDIMENTO

Wandelisa Cançado Flores Menezes¹, Stéfani Sousa Borges²,
Rodrigo da Silva Santos¹,
Angela Adamski da Silva Reis^{1*}

1. Laboratório de Patologia Molecular, Instituto de Ciências Biológicas (ICB), Universidade Federal de Goiás(UFG), Brasil.
2. Grupo de Pesquisa em Avaliação de Tecnologias em Saúde, Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP), Departamento de Saúde Coletiva, Universidade Federal de Goiás (UFG), Brasil.

*Autor para correspondência: angeladamski@gmail.com (A.A.S.R)

RESUMO

Nos últimos anos houve um crescente número de estudos relacionados a genética e desempenho físico. Neste capítulo, vamos descrever alguns polimorfismos genéticos relevantes descritos na literatura e que foram sugeridos como marcadores moleculares para a performance física de atletas. No âmbito do polimorfismo genético, dividimos os genes relacionados à força/potência e genes relacionados à endurance. Alguns genes têm sido demonstrados como marcadores em ambas as valências, como: *ACTN3*, *ECA* e *PPARGC1A*. Dez genes apresentaram destaque (*MCT1*, *MSTN*, *NOS3*, *HIF1A*, *CNTF*, *CNTFR*, *IGF-1R*, *PPARA*, *AGT* e *ACVR1B*), e seus polimorfismos estão relacionados a atividades de força, apresentando nos atletas estudados resultados para maior vasodilatação, maior ganho de massa muscular e outros. E nove genes (*AMPD1*, *BDKRB2*, *VEGFR2*, *NFR2*, *PPARG*, *PPARD*, *CKMM*, *eNOS*, *COL6A1*), e seus polimorfismos que estão associados a biogênese

mitocondrial ou até vasoconstrição sanguínea para uma melhor e maior abastecimento de oxigênio, apresentando maior capacidade aeróbica.

Palavras-chave: Genes. Polimorfismos genéticos. Performance física.

INTRODUÇÃO

Os estudos envolvendo atividade física, performance e medicina esportiva estão sendo cada vez mais aprimorados. Os atletas de elite procuram sempre pela perfeição física que incluem a tríade do esporte: o treinamento rigoroso, a dieta alimentar adaptada e o acompanhamento psicológico. São esses atletas que são foco de muito estudo, por possuírem treinamentos e acompanhamentos específicos ganhando visibilidade e reconhecimento nacional e internacional.^{1,2,3}

Para se conquistar uma excelente performance esportiva é necessário que haja uma interação da biomecânica com a fisiologia, incluindo genótipo – fenótipo.⁴ Os avanços tecnológicos proporcionaram associar a genética ao esporte, demonstrando a associação de genes com a performance esportiva, a qual cresce e ganha alta complexidade com cada gene reconhecido, mas em um ritmo menor quando comparado a outras áreas da genética, como as que trabalham com as doenças.⁵

Polimorfismo genético é um traço mendeliano que existe em uma certa população com, no mínimo dois fenótipos, onde nenhum dos quais ocorre com frequência menor que 1%. Os Single Nucleotide Polymorphism (SNP) são as variações responsáveis que determinam as diferenças fenotípicas de cada indivíduo, portanto a identidade genotípica de cada um, explicando assim as diferentes respostas a variabilidade de desempenho físico de cada atleta.⁶

A identificação de marcadores genéticos relacionados ao desempenho esportivo, com o objetivo de aprimorar, melhorar e compreender a compleição físicas dos indivíduos com alta complexidade, como nos atletas, tem sido foco de grandes estudos. Desde 1998 à 2015 foram descobertos uma média de 155 polimorfismos genéticos associados a desempenho atlético.⁷

Neste capítulo faremos uma breve discussão sobre os genes e seus respectivos polimorfismos, que estão relacionados e influenciam di-

reta e indiretamente na performance física de atletas de alto rendimento (Tabela 01, Figura 01), sendo suas respostas cardiovasculares, metabólica ou de força no exercício físico agudo ou na resposta ao treinamento físico, conforme o descrito na literatura científica.

DETERMINANTES GENÉTICOS ASSOCIADOS A FORÇA/POTÊNCIA E ENDURANCE

O gene α -actinina-3 (*ACTN3* R577X, rs1815739) está associado aos atletas que praticam atividades que exigem força e potência pelo seu polimorfismo R577X, por possuir a capacidade de contrações musculares mais rápidas e de grande potência.⁸ Segundo Eynon et al.⁹, o polimorfismo R577X está altamente associado a atletas tanto de força quanto de endurance. O alelo R beneficia os atletas que competem em modalidades que necessitam de força e potência enquanto o alelo X apresenta-se em destaque nos atletas que competem longas distâncias. No estudo de Massidda et. al.¹⁰, não foi possível identificar diferenças significativas entre os atletas de elite e os atletas que não disputavam competições oficiais, mas ambos os grupos tiveram maior sucesso em provas de grandes percursos para a presença do alelo X.

O polimorfismo C34T do gene *AMPD1*, auxilia na regulação dos ATPs e ADPs liberados na célula, auxiliando no equilíbrio e disponibilidade energética dos músculos esqueléticos dentro da célula. A ausência deste polimorfismo foi associada a leves dores musculares, câibras e fadigas, embora nem todos os indivíduos que apresentavam essa ausência relataram esses sintomas. Portanto o polimorfismo será vantajoso para atletas que competem em modalidades de grandes distâncias, endurance, pois evita as fadigas precoces, câibras e dores musculares.^{11,12}

O gene da *ECA* além de influenciar no controle da pressão arterial sanguínea, por ser um potente vasoconstritor também pode influenciar na função hipertrófica muscular. No seu polimorfismo genético

Inserção(I)/Deleção(D) descrito na literatura, o alelo D está altamente associado a atividades de força e o alelo I está associado a atividades de longas distâncias.^{8,11} O estudo de Puthucheary et. al.¹³, descreve que o polimorfismo do gene *ECA I/D* foi um dos primeiros polimorfismos relatados na bibliografia que está relacionado a boa performance física humana. No entanto, há dados conflitantes na literatura, percebidos quais estão associados a estudos realizados com indivíduos heterozigotos (frequentemente mistos, raça e sexo e disciplina esportiva).

O polimorfismo do gene *BDKRB2*, está intimamente ligado ao gene *ECA*, pois o gene desempenha função inversa ao polimorfismo I/D do gene. Assim, elevadas concentrações *ECA* (alelo D), estão associadas a baixas concentrações de bradicinina, do gene *BDKRB2* e as baixas concentrações de *ECA* (alelo I), maior percentual de bradicinina. Portanto, este polimorfismo é totalmente dependente do gene *ECA* e é responsável pela captação de glicose muscular e também pela modulação hipertrófica do ventrículo esquerdo. Está associado as duas valências, tanto força quanto endurance, dependendo do gene *ECA* para a sua expressão.¹²

O gene *MCT1* é predominantemente encontrado nas fibras musculares oxidativas com maior atividade mitocondrial. E sua maior concentração é encontrada no músculo esquelético após um longo período de atividade e de treinamentos de alta intensidade, já que nessas atividades a concentração de lactato é aumentada. A expressão do gene tem uma participação na oxidação do lactato após a atividade física, facilitando o transporte de lactato intramuscular, diminuindo as fadigas. O polimorfismo A1470T é destaque e está associado a variabilidade individual de transporte de lactato, principalmente ao alelo T.^{14, 15}

Segundo Gineviciene et. al.¹⁶, a expressão do gene *PPARGC1A* está relatada tanto nos indivíduos que praticam atividades de curta duração quanto para os atletas que praticam atividades de longa duração. Em nível metabólico, a alta expressão deste gene consegue fazer conversão de tipos de fibras musculares e o controle dos substratos energéticos, melhorando a vascularização muscular. O polimorfismo Gly482Ser está associado a atletas de força, pela expressão do alelo Gly482, enquanto

a expressão do alelo 482Ser, é um “genótipo perfeito” para os atletas de elite de longas distâncias.^{17, 18, 19}

O gene *MSTN* está envolvido na codificação da miostatina, presente nos músculos esqueléticos, na qual essa miostatina auxilia no ganho de massa muscular e consequentemente no aumento de força. Este gene também tem sido alvo de estudos em cavalos de competições, devido a melhor performance de força.²⁰ Estudos tem demonstrando que o polimorfismo K153R está associado ao ganho de massa muscular, principalmente naqueles indivíduos que possuem o alelo variante R.^{21, 22}

Quando se pratica exercícios aeróbicos de longa duração, os vasos capilares tendem a trabalhar em sua máxima capacidade e o gene *VEGFR2* possui importante influencia na capacidade vascular. O polimorfismo His472Gln está associado a atletas de elite que praticam atividades de média duração, com fibras musculares tipo I. O alelo 472Gln está mais associado ao genótipo de maior capacidade aeróbica do que os atletas que são homozigotos His/His. Este polimorfismo é determinante nas diferenças entre os indivíduos na taxa máxima de captação de oxigênio. Também possui ligação com a longevidade, pois interfere em doença coronarianas, hemorragias cerebral e câncer de mama.^{23,24}

No âmbito do desempenho de força em atletas de elite, o gene *NOS3*, principalmente o alelo T, relacionado ao polimorfismo -786 T/C, pode beneficiar os eventos de força, como saltos, arremessos e corridas.⁷ Este gene está diretamente associado ao relaxamento vascular, auxiliando a chegada de sangue no músculo em atividade. No entanto, são necessários mais estudo sobre os efeitos da expressão desse gene candidato para a sua associação com performance física.²⁵

Os exercícios de curta duração que necessitam de força são atividades que induzem a hipóxia, e o gene *HIF1A* é o responsável por regular a hipóxia.²⁶ O polimorfismo Pro582Ser do gene *HIF1A* está intimamente ligado a fibras musculares tipo IIX (glicolítica), e o alelo Ser582 consegue melhorar a capacidade da célula de fazer hipóxia aumentando o potencial glicolítico. Como atletas de velocidade, de distâncias curtas, possuem mais fibras musculares tipo IIX, então sua proporção de alelo Ser582 será maior do que em atletas de resistência.²⁷

O gene *NFR2* auxilia na regulação mitocondrial da célula, que eleva a capacidade máxima de consumo de oxigênio em resposta ao treino de longa distância, aumenta a resposta do estresse oxidativo²⁸ e também a produção de ATP, melhorando a capacidade respiratória do atleta de resistência. Este gene possui dois polimorfismos, o A/C (rs12594956) e o C/T (rs8031031), onde os alelos A e CT estão presentes em atletas de endurance.¹⁹

O polimorfismo do gene *CNTF* G/A está associado à força muscular em mulheres, no entanto, ainda não foi possível constatar esse polimorfismo na performance em homens. A expressão deste gene está envolvida às características mitróticas e neurotóticas que auxiliam no ganho de volume muscular.²⁹ Como o gene *CNTF*, o gene *CNTFR* também está associado ao ganho de massa muscular, principalmente a atletas de força. O alelo T, do polimorfismo C/T, do gene *CNTFR* os atletas tiveram mais massa livre de gordura e um maior ganho de força com os treinamentos adequados. Ambos os genes *CNTF* e *CNTFR* estão associados a respostas mitróticas nos músculos, como tensão e taxa de contração.³⁰

O gene *IGF-1R* tem se destacado pela associação a resposta hipertrófica cardíaca, relacionado à hipertrofia do ventrículo esquerdo em atletas. O polimorfismo A/C, no qual o genótipo homozigoto AA, foi associado significativamente em atletas que competem durante muitos anos. O aumento da expressão de *IGF-1R* foi encontrado majoritariamente em atletas que disputam provas de força, enfatizando a importância de uma adaptação cardíaca para esses atletas, que costumam ter treinos mais intensos e por muitos anos.^{31, 32}

Os peroxissomos são organelas intracelulares que possuem papel fundamental no metabolismo de ácidos graxos, lipídeos e glicose. Existem três diferentes genes que atuam nesse metabolismo: *PPARA*, *PPARG* e *PPARD*. A variação de um único nucleotídeo no gene receptor alfa de ativado por um proliferador de peroxissomos (*PPARA*) está associado ao aumento na capacidade oxidativa dos ácidos graxos musculares. Os indivíduos que possuem o alelo C para o polimorfismo *PPARA* G/C apresentam mais propensão para as atividades de força e maior capacidade de adaptação muscular e transformação de fibras du-

rante o exercício.³³ O gene *PPARG* possui uma capacidade de fornecer energia, principalmente nos indivíduos que apresentam o alelo 12Ala, do seu polimorfismo Pro12Ala e um considerável declínio nos indivíduos homozigotos Pro12. Também é um polimorfismo que beneficia atletas que trabalham em uma máxima intensidade de força.³⁴ No estudo de Luo et. al.³⁵, traz o gene *PPARD* e seu polimorfismo +294T/C, que mostra a associação deste gene que utiliza lipídios como fonte de energia. E no estudo de Peplonska et. al.³⁶ e Ildus et. al.³⁷, mostram que este polimorfismo está associado a atletas de competem em longas distâncias. Por sua principal função ser o metabolismo de lipídios, tem uma grade importância na biogênese mitocondrial.³⁸

O polimorfismo A/G Ncol do gene *CKMM* está associado ao tamponamento de energia no músculo, pois seu gene da creatina quinase auxilia nesta energia e na tolerância ao dano muscular pós-treino. O alelo A/A está mais associado a atletas que praticam atividades de resistência, pois aumenta os níveis de VO₂, assim passa a ser um marcador genético para esses atletas.^{39,17}

O polimorfismo Glu298Asp do gene *eNOS* está altamente relacionado aos atletas de elite que competem provas de grandes distâncias, que precisam de resistência, principalmente em altas altitudes.³⁹ Apresenta uma função vascular que interage com as outras funções do organismo, como a função autonômica do sistema cardiovascular, gerando uma resposta compensatória ao organismo.⁴⁰

O gene *AGT*, assim como o *ECA*, tem uma função importante na homeostase da pressão arterial. O seu polimorfismo Met235Thr está associado a uma maior concentração dos níveis de angiotensina e consequentemente influencia a resposta da pressão arterial diastólica antes ou após os treinamentos físicos. Seu polimorfismo (rs699) está associado a atletas de força, pois auxilia na resposta hipertrófica do ventrículo esquerdo, portanto favorece os atletas que necessitam de potência em suas modalidades.²⁵

Um outro gene candidato, associado a força, é o *ACVR1B*, e seu polimorfismo A/G, principalmente o alelo A, está associado a ganho de massa muscular em indivíduos ativos, é um gene relativamente com poucos estudos.^{41,42}

O polimorfismo T/C do gene *COL6A1* está associado a atletas de longas distância. No estudo de O'Connell et. al.⁴³, foi feito o estudo em atletas de triátlon, e foi possível perceber que este polimorfismo tem a capacidade de alterar a composição de alguns tecidos como tendões e músculos, gerando uma melhor adaptação a atividades de longas distâncias, o alelo T está altamente ligado a essa melhor composição dos tecidos.

TABELA 01: GENES RELACIONADOS À PERFORMANCE FÍSICA DE ATLETAS DE ALTO RENDIMENTO.

Genes	Polimorfismos	Locus	Funções	Autor/Ano
<i>ACTN3</i>	R577X	Posição 1747 éxon 16 (rs1815739)	O polimorfismo está associado tanto nos atletas de força quanto nos de endurance. O genótipo XX está presente nos atletas de longas distâncias e o genótipo RR aos atletas de força.	Papadimitriou et al. 2016
<i>AMPD1</i>	C34T	Cromossomo 1 p13-p21; Posição 34 éxon 2 (rs17602729)	Indivíduos homozigotos mutantes (TT) apresentam maior susceptibilidade de câimbras, dores e fadigas musculares.	Dias et al. 2007
<i>ECA</i>	I/D	Cromossomo 17 q23, composto de 26 éxons (rs1799752)	Excelente vasoconstritor, os indivíduos que apresentam o alelo D estão associados a atividades de força, e os indivíduos que apresentam o alelo I estão associados à resistência.	Papadimitriou et al. 2016
<i>BDKRB2</i>	-9/+9 DO RECEPTOR 2	Cromossomo 14 q32.1 q32.2 (rs)	Influencia na captação de glicose, resposta hipertrófica do ventrículo esquerdo (VE) e fluxo sanguíneo muscular.	Dias et al 2007
<i>MCT1</i>	A1470T	Cromossomo 1 p12 (rs1049434)	Influencia no transporte de lactato através do sarcolema. Os indivíduos heterozigotos (TT) estão classificados em atletas de força.	Fedotovskaya et al. 2017
<i>PPARGC1A</i>	Gly482Ser	Cromossomo 4 p15.1, posição 1444 éxon 8 (rs8192678)	Interfere no metabolismo energético, regulação mitocondrial e biogênese. O alelo Gly482 está associado a exercícios de maior capacidade aeróbica.	Gineviciene et al. 2016
<i>MSTN</i>	K153R	Localizado no éxon 2 (rs1805086)	Possui uma alta resposta hipertrófica, associado a atletas de explosão/ força.	Santiago et al. 2011
<i>VEGFR2</i>	His472Gln	Localizado no éxon 11 (rs1870377)	Está associado a atletas de resistência com fibras tipo I, com contração lenta, com consumo máximo das taxas de oxigênio.	Ildus et al. 2009
<i>NOS3</i>	- 786 T/C	Localizado no éxon 7 (rs2070744)	Influencia na captação de oxigênio para utilização nos músculos. Possui associação no desempenho de potência e força.	Gómez-Gallego et al. 2009

<i>HIF1A</i>	Pro582Ser	Localizado no éxon 12 (rs11549465)	Está associado a atividades de força e explosão, aumentando a resistência hipóxica celular.	Eynon et al. 2010
<i>NRF2</i>	A/C	Cromossomo 15 q21.2 (rs12594956)	Este gene tem uma significativa importância na biogêneses mitocondrial. A maior parte dos atletas de longa distância possuem esse polimorfismo.	Eynon et al. 2009
<i>NRF2</i>	C/T	Cromossomo 15 q21.2 (rs8031031)	Aumenta a tradução da proteína NRF2, melhora a capacidade respiratória e aumenta as taxas de ATP durante o exercício, presente em atletas de endurance.	Eynon et al. 2009
<i>CNTF</i>	G/A	Localizado no éxon 2 (rs1800169)	Está associado a atletas de força muscular em mulheres. Não houve estudos conclusivos deste polimorfismo em homens.	De Mars et al. 2006
<i>CNTFR</i>	C/T	(rs41274853)	Está associado a força muscular, principalmente se for associado ao gene <i>CNTF</i> .	Miyamoto -Mikami et al. 2016
<i>IGF-IR</i>	A/C	(rs1464430)	Está associado a hipertrofia do ventrículo esquerdo dos atletas, melhorando o desempenho físico. O genótipo AA está mais associado a força. Portanto é um polimorfismo presente em ambas valências físicas, desempenho e força.	Ben-Zaken et al. 2014
<i>PPARA</i>	G/C	Localizado no íntron 7 (rs4253778)	Está associado a oxidação de ácidos graxos muscular durante o exercício físico, relacionado a velocidade e potência.	Petr et al. 2014
<i>PPARG</i>	Pro12Ala	Cromossomo 3, éxon 1 à 6 (rs1801282)	Promove um aumento no consumo de glicose nos músculos esqueléticos, é um regulador de metabolismo. Associado a atletas de longas distâncias.	Zarebska et al. 2014
<i>PPARD</i>	+294T/C	Cromossomo 6 p21.2-p21.1, éxon 4 (rs2016520)	Tem associação com as síndromes metabólicas, utiliza lipídio como fonte de energia. Relacionado aos indivíduos de longas distancias.	Luo et al. 2015

<i>CKMM</i>	A/G Ncol	Cromossomo 19 q13.32 (rs8111989)	A creatina quinase é uma importante enzima que gera energia para o metabolismo, promove energia para a célula e libera ATP. O gene é um marcador genético associado a endurance.	Malhotra et al. 2017
<i>eNOS</i>	Glu298Asp	Cromossomo 7 q36 (rs1799983)	Auxilia na maior capacitação de oxigênio para os músculos, principalmente para os músculos esqueléticos. Associado a atletas de longas distâncias.	Malhotra et al. 2017
<i>AGT</i>	Met235Thr	Cromossomo 1 q42q43 (rs699)	Proteína circulante responsável pela produção da Enzima Conversora de Angiotensina. Auxilia no aumento do ventrículo esquerdo dos atletas de longas distâncias.	Gomez-Gallego et al. 2009
<i>ACVR1B</i>	A/G	Cromossomo 12 q12-14 (rs2854464)	Está associado ao aumento de massa muscular e de força. O alelo A está relacionado aos atletas que fazem trabalho de força e potência. Existem genes que fazem interação com este e conseguem um melhor resultado para o atleta.	Voisin et al. 2016
<i>COL6A1</i>	T/C	Localizado no íntron 32 (rs35796750)	É um gene que está altamente ligado a modalidades de longas distância, genótipo TT.	O'Connell et al. 2011

Fonte: Elaborada pelos autores

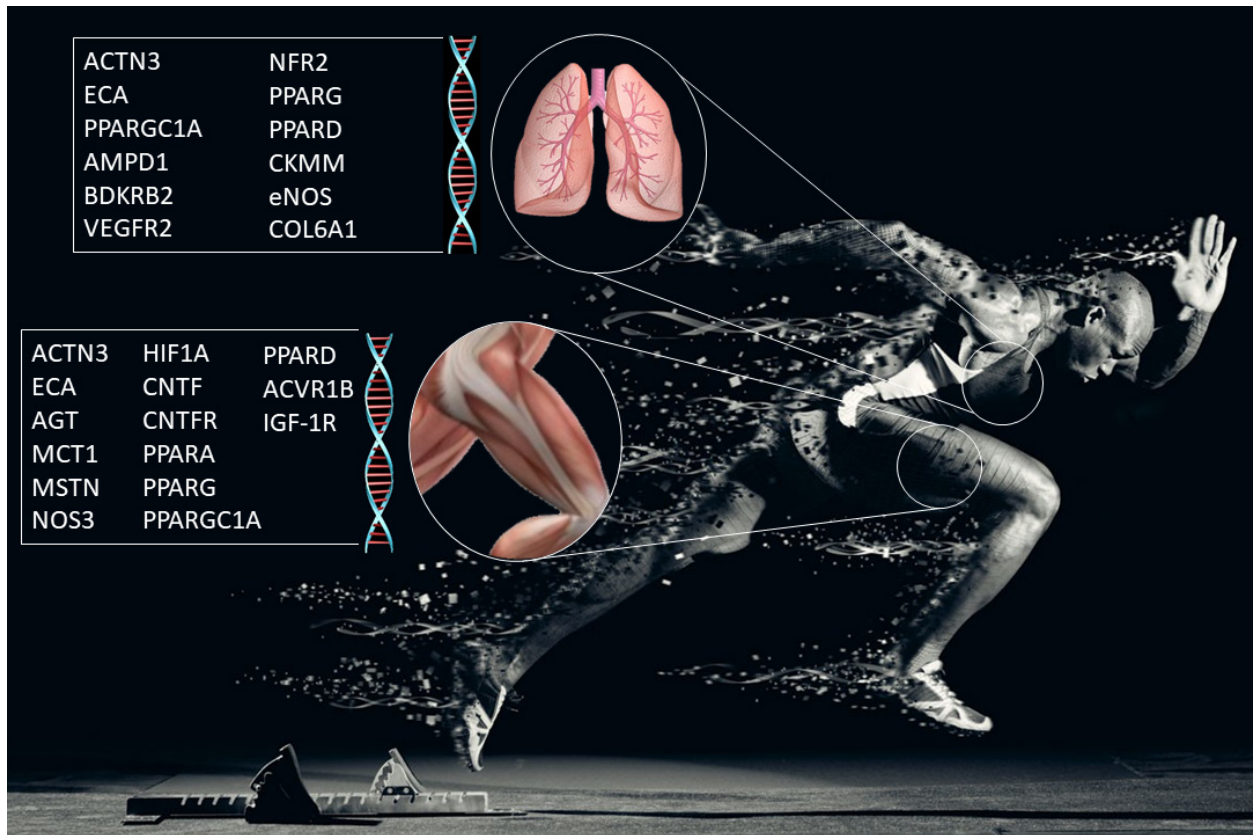


Figura 01: Esquema da localização anatômica dos genes relacionados à performance física de atletas de alto rendimento

CONCLUSÃO

Há alguns anos a medicina e a genética são alvos de muitos estudos associados a performance física de atletas. O que se sabe é que os genes existentes que interferem na performance realmente fazem diferença nas valências físicas, como força, potência e resistência, designando os atletas para as modalidades específicas. Os genes e seus polimorfismos estão presentes no genoma humano e estão envolvidos nos mecanismos e caminhos que agem neste organismo. Os próximos anos são promissores para as descobertas e mais estudos e técnicas de biologia molecular e bioinformática, melhorando a qualidade da genômica esportiva.

Neste capítulo trabalhamos com 25 genes e seus polimorfismos que já estão descritos na literatura, associados a atletas de elite e relacionados a força/potência e resistência. A maioria deles necessitam de mais trabalhos e publicações, apesar de sabermos do papel de cada um na performance física. A interferência genotípica ainda não tem o grande destaque que se deveria ter, mostrando os seus efeitos nos fenótipos dos atletas, em todos os seres humanos. O nosso organismo é composto por milhares de genes, e para obtermos uma excelente performance necessitamos da interação genica, não podendo esquecer dos efeitos ambientais que também fazem com que o organismo responda de alguma maneira. Não podemos explicar o atleta somente com esses genes descritos, devemos levar em consideração os fatores hereditários e ambientais que este atleta está inserido, treinamentos e alimentação.

Contudo é sabido que a genética agrega as informações para atingir uma melhor performance para esses atletas ou jovens talentos que almejam sucesso no esporte. O estudo pretende contribuir para um maior esclarecimento dos genes apresentados e suas implicações no organismo humano. É necessário que haja mais pesquisas nesta linha de pesquisa, mas já avançamos bastante nas práticas esportivas.

REFERÊNCIAS

2. BOUCHARD, C.; Rankinen, T., Timmons, J. A. Genomics and Genetics in the Biology of Adaptation to Exercise. **Compr Physiol.** 2011; 1(3): 1603–1648.

31. BEN-ZAKEN, S.; MECKEL, Y.; NEMET, D.; ELIAKIM, A. IGF-I receptor 275124A>C (rs1464430) polymorphism and athletic performance. **J Sci Med Sport** (2014).
26. CIĘSZCZYK, P.; EIDER, J.; ARCZEWSKA, A.; OSTANEK, M.; LEONSKA-DUNIEC, A.; SAWCZYN, S.; FICEK, K. et al. The HIF1A gene Pro582Ser polymorphism in polish power-orientated athletes. **Biol. Sport** 2011; 28: 111-114
15. CUPEIRO, R.; BENITO, P.J.; MAFFULLI, N.; CALDERON, F.J.; GONZALEZ LA-MUNO, D. MCT1 genetic polymorphism influence in high intensity circuit training, a pilot study. **J Sci Med Sport**. 2010; 13: 526–530.
29. DE MARS, G.; WINDELINCKX, A.; BEUNEN, G.; DELECLUSE, C.; LEFEVRE, J.; THOMIS, M. A. I. et al. Polymorphisms in the CNTF and CNTF receptor genes are associated with muscle strength in men and women. **J Appl Physiol** 102: 1824–1831, 2007. First published February 1, 2007;
12. DIAS, R. G.; PEREIRA, A. DA C.; NEGRÃO, C. E.; KRIEGER, J. E. et al. Polimorfismos genéticos determinantes da performance física em atletas de elite. **Rev Bras Med Esporte**, v. 13, n. 3 – Mai/Jun, 2007.
27. EYNON, N.; ALVES, J. A.; MECKEL, Y.; YAMIN, C.; AYALON, M.; SAVIG, M. et al. Is the interaction between HIF1A P582S and ACTN3 R577X determinant for power/sprint performance? **Metabolism Clinical and Experimental** 59 (2010) 861–865.
19. EYNON, N.; ALVES, A. J.; SAGIV, M.; YAMIN, C.; SAGIV, M.; MECKEL, Y. et al. Interaction between SNPs in the NRF2 gene and elite endurance performance. **Physiol Genomics**, 41: 78–81, 2010. First published December 22, 2009;
9. EYNON, N.; BANTING, L. K.; RUIZ, J. R.; CIĘSZCZYK, P.; DYATLOV, D. A.; MACIEJEWSKA-KARLOWSKA, A. et al. ACTN3 R577X polymorphism and team-sport performance: A study involving three European cohorts. **J. Sci Med Sport** (2013).
38. EYNON, N.; MECKEL, Y.; ALVES, A. J.; YAMIN, C.; SAGIV, M.; GOLDHAMMER, E.; SAGIV, M. Is there an interaction between PPARD T294C and PPARGC1A Gly482Ser polymorphisms and human endurance performance? **Exp Physiol** 94.11 p. 1147–1152. 2009.
4. EYNON, N.; RUIZ, J. R.; OLIVEIRA, J.; DUARTE, J. A.; BIRK, R.; LUCIA, A. Genes and elite athletes: a roadmap for future research. **J Physiol** 589.13 (2011) p 3063–3070
14. FEDOTOVSKAYA, O. N.; MUSTAFINA, L. J.; POPOV, D. V.; VINOGRADOVA, O. L.; AHMETOV, I. I. et al. A common polymorphism of theMCT1 gene and athletic performance. **International Journal of Sports Physiology and performance**, 9, 173–180. 2017.
16. GINEVICIENE, V. et al. Association analysis of ACE, ACTN3 and PPARGC1A gene polymorphisms in two cohorts of European strength and power athletes. **Biol Sport**. 2016; 33(3): 199–206.
25. GÓMEZ-GALLEGO, F.; RUIZ, J. R.; BUXENS, A.; ARTIEDA, M.; ARTETA, D.; SANTIAGO, C. et al. The - 786 T/C polymorphism of the NOS3 gene is associated with elite performance in power sports. **Eur J Appl Physiol** (2009) 107: 565–569.
5. GÓMEZ-GALLEGO, F.; SANTIAGO, C.; GONZÁLEZ-FREIRE, M.; MUNIESA, C. A.; FERNÁNDEZ DEL VALLE, M.; PÉREZ, M. et al. Endurance Performance: Genes or Gene Combinations? **Int J Sports Med** 2009; 30: 66-72. 2008.
22. GONZALEZ-FREIRE, M.; RODRIGUEZ-ROMO, G.; SANTIAGO, C.; BUSTA-

MANTE-ARA, N.; YVERT, T. et al. The K153R variant in the myostatin gene and sarcopenia at the end of the human lifespan. **Age (Dordr)** 32: 405–409. 2010.

17. GREALLY, R.; HERRUER, J.; SMITH, C. L. E.; HILLER, D.; HASELER, L. J.; GRIFFITHS, L. R. Evaluation of a 7-Gene Genetic Profile for Athletic Endurance Phenotype in Ironman Championship Triathletes. **PLoS ONE**, 2015, 10 (12): e0145171

7. GUILHERME, J. P. L. F. et al. Analysis of sports-relevant polymorphisms in a large Brazilian cohort of top-level athletes. **Ann Hum Genet.** 2018; (1) 1–11.

11. GUNEL, T.; GUMUSOGLU, E.; HOSSEINI, M. K.; YILMAZYILDIRIM, E.; DOLEKCAP, I.; AYDINLI, K. Effect of angiotensin I-converting enzyme and α -actinin-3 gene polymorphisms on sport performance. **Molecular Medicine Reports** 9: 1422–1426, 2014.

20. HILL, E. W.; GU, J.; EIVERS, S. S.; FONSECA, R. G.; MCGIVNEY, B. A. et al. (2010) A Sequence Polymorphism in MSTN Predicts Sprinting Ability and Racing Stamina in Thoroughbred Horses. **PLoS ONE** 5(1): e8645.

32. IKEDAA, H.; SHIOJIMAA, I.; OZASAA, Y.; YOSHIDAA, M.; HOLZENBERGERD, M.; KAHNE, R. et al. Interaction of myocardial insulin receptor and IGF receptor signaling in exercise-induced cardiac hypertrophy. **J Mol Cell Cardiol.** 2009 November; 47(5): 664–675.

37. ILDUS, I. A.; EGOROVA, E. S.; GABDRAKHMANOVA, L. J.; FEDOTOVSKAYA, O. N. Genes and Athletic Performance: An Update. **Med Sport Sci.** Basel, Karger, 2016, vol 61, 41–54.

23. ILDUS, I. A.; HAKIMULLINA, A. M.; POPOV, D. V.; LYUBAEVA, E. V.; MISSINA, S. S.; VINOGRADOVA, O. L. et al. Association of the VEGFR2 gene His472Gln polymorphism with endurance-related phenotypes. **Eur J Appl Physiol** 107:95–103, 2009.

35. LUO, C-Y.; LIU, C-W.; GE, L.; PANG, G-F.; YANG, M.; HU, C-Y. et al. PPARD +294C overrepresentation in general and long-lived population in China Bama longevity area and unique relationships between PPARD +294T/C polymorphism and serum lipid profiles. **Lipids in Health and Disease.** 2015, 14:17

1. MA, F. et al. The Association of Sport Performance with ACE and ACTN3 Genetic Polymorphisms: A Systematic Review and Meta-Analysis. **PLOS ONE.** 2013; 8(1): e54685.

18. MACIEJEWSKA, A.; SAWCZUK, M.; CIESZCZYK, P.; MOZHAYSKAYA, I. A.; AHMETOV, I. I. The PPARGC1A gene Gly482Ser in Polish and Russian athletes. **Journal of Sports Sciences**, 30:1, 101–113. 2012.

39. MALHOTRA, S.; PREET, K.; TOMAR, A.; RAWAT, S.; SINGH, S.; SINGH, I. et al. Polygenic study of endurance-associated genetic markers ACE I/D, ACTN3 Arg(R)577Ter(X), CKMM A/G NcoI and eNOS Glu(G)298Asp(T) in male Gorkha soldiers. **Sports Medicine – Open** (2017) 3:17.

10. MASSIDA, M.; BACHIS, V.; CORRIAS, L.; PIRAS F.; SCORCU, M.; CULIGIONI, C. et al. ACTN3 R577X polymorphism is not associated with team sport athletic status in Italian. **Sports Medicine – Open** (2015) 1:6.

30. MIYAMOTO-MIKAMI, E.; FUJITA, Y.; MURAKAMI, H.; ITO, M.; MIYACHI, M.; KAWAHARA, T.; FUKU, N. CNTFR Genotype and Sprint/power Performance: Case-control Association and Functional Studies. **Int J Sports Med.** 2016.

43. O'CONNELL, K.; POSTHUMUS, M.; COLLINS, M. COL6A1 Gene and Ironman Triathlon Performance. *Int J Sports Med* 2011; 32: 896 – 901. Published online: October 19,

2011. **Int J Sports Med** 2011; 32: 896-901

3. OLIVEIRA NETTO, Z. C. et al. **Estudo Molecular dos genes Alfa Actina 3 e ECA I/D em atletas de esportes de combate, artes marciais e lutas de alto rendimento – Ênfase em luta de percussão**. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-graduação em Engenharia Biomédica, Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Curitiba, 2014.

8. PAPADIMITRIOU, I. D.; LUCIA, A.; PITSILADIS, Y. P.; PUSHKAREV, V. P.; DYATLOV, D. A.; OREKHOV, E. F. et al. ACTN3 R577X and ACE I/D gene variants influence performance in elite sprinters: a multi-cohort study. **BMC Genomics**, 2016. 17:285

36. PEPLONSKA, B.; ADAMCZYK, J. G.; SIEWIERSKI, M.; SAFRANOW, K.; MARUSZAK, A.; SOZANSKI, H. et al. Genetic variants associated with physical and mental characteristics of the elite athletes in the Polish population. **Scand J Med Sci Sports**. 2016.

33. PETR, M.; STASTNY, P.; PECHA, O.; STEFFL, M.; SEDA, O. et al. (2014) PPARA Intron Polymorphism Associated with Power Performance in 30-s Anaerobic Wingate Test. **PLoS ONE** 9(9): e107171.

13. PUTHUCHEARY, Z.; SKIPWORTH, J. R. A.; RAWAL, J.; LOOSEMORE, M.; SOMEREN, K. V.; MONTGOMERY, H. E. The ACE Gene and Human Performance 12 Years On. **Sports Med** 2011; 41 (6): 433-448.

6. REIS, A.A.S. **Estudo da associação do polimorfismo genético em carcinomas da tireóide**. Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Goiás. Goiânia, 2010. 196p.

28. REIS, A. A DA S.; SANTOS, R. DA S.; CRUZ, A. H. DA S.; SILVA, E. G.; CRUZ, A. D.; PEDRINO, G. R. **The Effect of Nrf2 on Diabetic Complications** (2016). IntechOpen, A Master Regulator of Oxidative Stress - The Transcription Factor Nrf2. Chapter 7, 131:144

21. SANTIAGO, C.; RUIZ, J.R.; RODRIGUEZ-ROMO, G.; FIUZA-LUCES, C.; YVERT, T. et al. The K153R Polymorphism in the Myostatin Gene and Muscle Power Phenotypes in Young, Non-Athletic Men. **PLoS ONE**, 6(1): e16323. 2011.

24. SEBASTIANI, P.; ZHAO, Z.; ABAD-GRAU, M. M.; RIVA, A.; HARTLEY, S. W.; SEDGEWICK, A. E. et al. A hierarchical and modular approach to the discovery of robust associations in genome-wide association studies from pooled DNA samples. **BMC Genetics** 2008, 9:6 doi:10.1186/1471-2156-9-6

40. SILVA, B.M.; BARBOSA, T. C.; NEVES, F. J.; SALLES, A. K.; ROCHA, N. G.; MEDEIROS, R. F. et al., eNOS gene haplotype is indirectly associated with the recovery of cardiovascular autonomic modulation from exercise, *Auton. Neurosci.* (2014).

41. VOISIN, S.; GUILHERME, J.P.F.L.; YAN, X.; PUSHKAREV, V.P.; CIESZCZYK, P.; MASSIDDA, M. et al. (2016) ACVR1B rs2854464 Is Associated with Sprint/Power Athletic Status in a Large Cohort of Europeans but Not Brazilians. **PLoS ONE** 11 (6): e0156316.

42. WINDELINCKX, A.; DE MARS, G.; HUYGENS, W.; PEETERS, M. W.; VINCEN- TV, B.; WIJMENG, C. et al. Comprehensive fine mapping of chr12q12-14 and follow-up replication identify activin receptor 1B (ACVR1B) as a muscle strength gene. **European Journal of Human Genetics** (2011) 19, 208–215.

34. ZAREBSKA, A.; JASTRZEBSKI, Z.; CIESZCZYK, P.; LEONSKA-DUNIEC, A.; KOTARSKA, K.; KACZMARCZYK, M. et al. The Pro12Ala Polymorphism of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Gene Modifies the Association of Physical Activity and Body Mass Changes in Polish Women. **PPAR Res.** 2014; 2014: 373-782.

BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS NO DIABETES MELLITUS TIPO 2

Isabella Junqueira Martins¹, Luiza Monteiro Böer¹,
Karla Sousa e Silva, Keila Correia de Alcântara¹

Universidade Federal de Goiás. Faculdade de Farmácia. Programa
de Pós-graduação em Assistência e Avaliação em Saúde.
isbellajunq@gmail.com

RESUMO

A glicação avançada que pode ocorrer no Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) promove complicações micro e macrovasculares desencadeadas por processos inflamatórios. As razões neutrófilo-linfócito (NLR) e plaqueta-linfócito (PLR) têm sido descritas como biomarcadores de prognóstico das complicações diabéticas. Neste capítulo verificou-se na literatura, como tem sido descrito o comportamento da NLR e da PLR no DM2. Os artigos foram selecionados, priorizando publicações aceitas entre 2013 e 2017, cuja metodologia era caso-controle. Um total de 199 artigos foi encontrado e, após adotar os critérios de inclusão e exclusão, quatro artigos foram selecionados para o estudo, sendo que os quatro avaliaram a NLR e dois avaliaram a PLR. Os critérios de seleção dos grupos controle, não foram os mesmos em todos os artigos: dois utilizaram a normalidade no teste oral de tolerância à glicose, enquanto os outros dois artigos descreveram o grupo como pessoas saudáveis e sem DM2. Quanto à seleção do grupo com DM2, os autores utilizaram os critérios da Organização Mundial de Saúde, mas trabalharam com subgrupos distintos como pré-diabéticos, $HbA1c < 7$ e $HbA1c \geq 7$, $HOMA-IR \leq 2$ e $HOMA-IR > 2$ e outro levou em consideração o tempo de diagnóstico. O número de controles variou de 42

a 237 e de diabéticos de 43 a 310. Todos os autores demonstraram uma média de NLR mais elevada entre diabéticos (1,46; dp = 0,09) do que no grupo controle (1,91; dp = 0,3). Quanto à PLR um autor demonstrou aumento da PLR quanto maior o tempo de diagnóstico (83,4; dp = 45,2 *versus* 122,4; dp = 37,4). Assim, NLR e PLR se comportaram como biomarcadores inflamatórios e possíveis indicadores de progressão das complicações do DM2; no entanto, para levar à aplicação clínica são necessários estudos caso-controle padronizados e tamanho amostral mais expressivo.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus. Neutrófilo/linfócito *ratio*. Plaqueta/linfócito *ratio*. Prognóstico.

INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus (DM) compreende um grupo de doenças metabólicas resultantes de defeitos na secreção e/ou ação da insulina.¹ A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que cerca de 422 milhões de adultos conviva com o DM e esses números geram um impacto de pelo menos 1,5 milhões de mortes por ano.² As principais responsáveis por esses desfechos são as complicações do diabetes mellitus tipo 2 (DM2), o tipo mais prevalente de DM, correspondendo, aproximadamente, a 90% dos casos no mundo. Estes números tendem a aumentar durante os anos³ caracterizando uma doença crônica de alta prevalência, mortalidade e morbidade.⁴

As complicações do DM2 se desenvolvem de maneira silenciosa e resultam de danos micro e macrovasculares cujo desenvolvimento se dá por diversas vias, sempre associadas à glicação tecidual combinadas em diversos processos inflamatórios⁵ como glucotoxicidade, lipotoxicidade e estresse oxidativo.⁶

Desse modo, é muito importante encontrar biomarcadores que sirvam como um alerta para os profissionais da saúde, sinalizando a manifestação silenciosa dessas complicações ainda nos estágios iniciais, permitindo que sejam evitadas ou postergadas e resultando no retardamento de um mau prognóstico para o indivíduo diabético ou pré-diabético.

A literatura apresenta a razão neutrófilo-linfócito (NLR) e a razão plaqueta-linfócito (PLR), relacionado-as fortemente ao prognóstico de doenças que cursam com processos inflamatórios.^{7,8} Várias publicações confirmam que a neutrofilia e a linfocitopenia são marcadores inflamatórios independentes para muitas doenças.⁹⁻¹⁴ Como a NLR expressa o equilíbrio entre componentes do sistema imune,¹⁵ Imitiaz *et al.*⁸ sugerem que doenças crônicas têm associação bastante significativa com a inflamação sistêmica e, por isso, podem ser avaliadas, com relação a prognóstico e evolução, através da NLR.

Nos últimos anos, pesquisadores sugeriram que o aumento da NLR poderia ser utilizado como preditivo para complicações microvasculares do diabetes. Em 2013 Ulu *et al.*¹⁶ demonstraram a razão como marcador de prognóstico rápido e confiável para retinopatia diabética; em outra pesquisa,¹⁴ concluiu-se que o aumento da NLR pode ser um marcador de prognóstico para perda auditiva em pacientes diabéticos; outra publicação,¹⁷ conduzida numa população geriátrica, também sugeriu que o aumento da NLR é um preditivo independente para complicações microvasculares do diabetes mellitus e em um seguimento com pacientes diabéticos,¹⁸ o aumento da NLR serviu como preditivo de piora na função renal.

A PLR, assim como a NLR, é um dos diversos parâmetros inflamatórios citados como marcador de prognóstico para doenças que correm com inflamações.¹⁹ Outros estudiosos demonstram que trombocitose e linfocitopenia estão associadas a doenças crônicas.²⁰⁻²² Assim, pode-se dizer que o aumento da PLR é um biomarcador inflamatório sistêmico relacionado à resposta imune.²³

Diante disso, é crescente a quantidade de publicações voltadas para NLR e PLR como biomarcadores inflamatórios relacionados a prognóstico do câncer de ovário, do câncer da próstata, do câncer do pâncreas, do câncer de mama, do câncer colorretal, de doenças cardiovasculares, de doenças hepáticas, evolução do pré-diabetes e das complicações do DM.²⁴⁻²⁸ No entanto, para que se fale em aplicabilidade desses biomarcadores e sua confiabilidade, restam ainda alguns questionamentos: as pesquisas têm utilizado a mesma metodologia? Será que estão trabalhando com ensaios caso-controle? Aqueles que empregaram o estudo caso-controle, obtiveram resultados semelhantes?

Assim, esta revisão de literatura visa responder essas perguntas na intenção de destacar a importância das razões de prognóstico e incentivar a padronização dos ensaios.

METODOLOGIA

Para a seleção dos artigos científicos, as bases de dados utilizadas foram PubMed, SciELO e LILACS, priorizando publicações aceitas de 2013 a 2018. Os descritores foram “neutrophil to lymphocyte ratio and diabetes” e “platelet to lymphocyte ratio and diabetes” com os quais se obteve, respectivamente, 154 e 39 resultados na base de dados PubMed; 4 e 1 resultado na SciELO; e 1 resultado na LILACS, totalizando 199 publicações. Após verificação cuidadosa, identificou-se apenas um resultado repetido nas bases de dados utilizadas, este relacionado à PLR.

Para serem incluídos os artigos deveriam ser do tipo transversal caso-controle e os valores de NLR e PLR deveriam ter sido obtidos por divisão simples entre o número absoluto de leucócitos e plaquetas. Em relação aos marcadores de interesse, os autores poderiam ter avaliado os dois parâmetros (NLR e PLR) ou apenas um. Para a seleção dos artigos a serem estudados, a leitura dos resumos foi realizada por duas pesquisadoras, isoladamente, e, em caso de discrepância, um terceiro avaliador procedeu a seleção.

RESULTADOS

Foram selecionados quatro artigos para o estudo, sendo que dois deles avaliaram NLR e PLR e dois, apenas a NLR. Para selecionar os grupos controle, em dois artigos foi usado o teste de tolerância à glicose que, após duas horas, deveria ser < 140mg/L. Nos outros dois, os autores descrevem que os controles deveriam ser saudáveis e ter idade compatível com os casos, entretanto, os autores não elucidaram o que levaram em consideração para considerá-los saudáveis. Os critérios de elegibilidade dos controles pelos os autores estudados estão representados na Tabela 1.

Os critérios de elegibilidade para selecionar os grupos com DM2 (Tabela 2) utilizados por dois autores foram de acordo com a

OMS, que estabelece glicose em jejum $\geq 126\text{mg/dL}$ ou após duas horas $> 200\text{mg/dL}$ como critério para diagnóstico. Os grupos de pré-diabéticos deveriam, após este teste, ter valores entre 140 e 200mg/L.

Tabela 1. Critérios de elegibilidade utilizados pelos autores estudados para selecionar os grupos controles

Autor	Critérios
Shyne <i>et al.</i> ²⁹	Resistência à glicose normal ($< 140\text{ mg/L}$)
Dermitas <i>et al.</i> ³⁰	Saudáveis e idade compatível com caso
Lou <i>et al.</i> ³¹	Saudáveis e idade compatível com caso
Mertoglu & Gunay ³²	Tolerância à glicose normal ($< 140\text{ mg/L}$)

Fonte: Elaborado pelos autores.

Tabela 2 – Critérios de elegibilidade usados pelos autores em estudo para selecionar os grupos DM2

Autor	Critérios
Shyne <i>et. al.</i> ²⁹	Diabetes: Glicemia de jejum $\geq 126\text{mg/dL}$ ou TOTG $> 200\text{ mg/dL}$ ou pacientes recebendo tratamento para diabetes. Pré-diabéticos: $140\text{mg/dL} < \text{TOTG} < 200\text{mg/L}$
Dermitas <i>et al.</i> ³⁰	Diabetes: Não mencionado Subgrupos dos diabéticos: HbA1 $< 7,0$ HbA1 $\geq 7,0$
Lou <i>et. al.</i> ³¹	Diabetes: Glicemia de jejum $\geq 126\text{mg/dL}$ ou TOTG $> 200\text{ mg/dL}$ Subgrupos dos diabéticos: HOMA – IR $\leq 2,0$ HOMA – IR $>2,0$
Mertoglu & Gunay ³²	Diabéticos: Diagnóstico recente Diagnóstico prévio sem complicações Pré-diabéticos: $140\text{mg/dL} < \text{TOTG} < 200\text{mg/L}$

Fonte: Elaborado pelos autores.

Todos os autores encontraram a NLR significativamente maior em pacientes diabéticos quando comparados com os grupos controle. Mertoglu & Gunay³² observaram que a NLR do grupo controle (1,37; dp = ± 0,69) foi menor que a do grupo diabético recém diagnosticado (1,58; dp = ± 0,78), previamente diagnosticado (2,07; dp = ± 0,95) e o grupo pré-diabético (1,60; dp = ± 0,85). Luo *et al*³¹ observaram uma NLR maior para o grupo com HOMA-IR > 2,0 quando comparado ao grupo com HOMA-IR ≤ 2,0 ($p < 0,001$). Shiny *et al.*²⁹ encontraram a NLR em diabéticos mais alta em relação aos pré-diabéticos, enquanto, Dermitas *et al.*,³⁰ não encontraram diferença da NLR para o grupo com HbA1c ≥ 7,0% (1,71; 1,40 – 2,23) e o grupo HbA1c < 7,0% (1,92; 1,40 – 2,34). A Tabela 3 apresenta os resultados encontrados pelos autores.

Dermitas *et al.*³⁰ e Mertoglu & Gunay³² também analisaram PLR e obtiveram valores significativamente maiores para diabéticos, quando comparados aos grupos controle. Dermitas *et al.*,³⁰ não observaram diferença da PLR entre diabéticos com HbA1c < 7,0% (107,61; 88,29 – 129,77) e aqueles com HbA1c ≥ 7,0% (106,81; 83 – 138,51). Mertoglu & Gunay³² obtiveram valores de PLR menores para o grupo controle (100,55 ± 48,14) do que para os diabéticos previamente diagnosticados (122,45 ± 37,43). Contudo, o grupo controle (100,55 ± 48,14) teve valor de PLR maior, quando comparado aos grupos dos recém diagnosticados (86,38 ± 45,24) e dos pré-diabéticos (90,35 ± 44,34).

Tabela 3 – Resultados para NLR e PLR obtidos pelos pesquisadores estudados

Autor	Controle		Pré-diabetes		Diabetes		<i>p</i> valor
	n	NLR	n	NLR	n	NLR	
1. Mertoglu & Gunay ³²	42	1,37 ± 0,69	25	1,6 ± 0,85	9	1,58 ± 0,78 ^a	0,004
					34	2,07 ± 0,95 ^b	
2. Shiny <i>et al.</i> ²⁹	237	1,5 ± 0,41	63	1,82 ± 0,63	268	2,2 ± 1,12	0,01
3. Luo <i>et al.</i> ³¹	130	1,42 ± 0,30			103	1,71 ± 0,50 ^c	0,001
					310	2,37 ± 0,61 ^d	
4. Dermitas <i>et al.</i> ³⁰	187	1,58 (1,30 – 2,00)			307	1,75 (1,40 – 2,27)	0,001
Média	1,47		1,71		1,95		
Desvio padrão	0,09		0,15		0,31		
	n	PLR	n	PLR	n	PLR	
1. Mertoglu & Gunay ³²	42	100,55 ± 48,14	25	90,35 ± 44,34	9	86,38 ± 45,24 ^a	0,021
					34	122,45 ± 37,43 ^b	
4. Dermitas <i>et al.</i> ³⁰	187	101,30 (80,70 – 119,70)			307	106,96 ± (84,96 – 135,0)	0,012
Média	100,93		90,35		105,26		
Desvio padrão	0,5				18,1		

Grupos de diabéticos por Mertoglu & Gunay: a – Grupo recentemente diagnosticado com DM2; b – Grupo anteriormente diagnosticado com DM2; Grupos de diabéticos por Luo *et al.*: c – Grupo com HOMA-IR < 2; d – Grupo com HOMA – IR ≥ 2. Fonte: Elaborado pelos autores.

DISCUSSÃO

A partir da revisão da literatura disponível sobre NRL e PLR na DM2, foi possível observar que a grande maioria das publicações tem avaliado o grupo diabético com e sem complicação e raros artigos (n=4) trabalharam com o método caso-controle. O método caso-controle é considerado adequado para se estudar o efeito de um grande número de fatores entre os grupos e estabelecer pontos de corte, constituindo um método rápido, prático e de baixo custo.³³

Entre os quatro artigos selecionados, foi possível observar que a NRL está aumentada em pacientes diabéticos quando comparados com o grupo controle, o que pode ser explicado tanto pelo aumento da apoptose dos linfócitos³⁴ quanto pela redução da apoptose de neutrófilos, levando a insuficiência de depuração destes e a inflamação prolongada devido a hiperglicemia.³⁵ Assim, o aumento da NRL se mostra subjacente ao estado de pró-inflamação^{7,36} podendo estar associado a algumas complicações do DM2 como obstrução coronariana e infarto agudo do miocárdio.^{37,38} Por isso, estudos para estabelecer um valor prognóstico do NRL para as complicações do DM2 têm importância para diminuir morbimortalidade, mediante uma intervenção precoce.

De acordo com Hudzik *et al.*,³⁹ a PLR é um fator importante na clínica, pois enfatiza a relação entre dois fatores envolvidos na aterosclerose que são: inflamação e trombose. Um valor elevado da PLR pode ser um fator importante na predição de complicações cardiovasculares. Esse mesmo estudo encontrou valores de *cut-off* para PLR > 155 para pacientes internados no hospital, sendo assim considerado um fator de risco para o desenvolvimento de complicações cardiovasculares. Dermitas *et al.*³⁰ e Mertoglu & Gunay³² mostraram aumento da PLR, quando comparada a um grupo controle, de acordo com o passar do tempo.

Esta revisão observou que os grupos controle selecionados pelos autores analisados não poderiam ter quaisquer tipos de inflamação ou outra comorbidade, para que isso não interferisse nos resultados da pesquisa. No entanto, o método que utilizaram para esta seleção não foi descrito. Alguns autores que estudam esses biomarcadores têm utilizado

a proteína C reativa como o teste para selecionar quem tem ou não inflamação, além de entrevista para exclusão de outras doenças ou uso de medicamentos que pudessem interferir na contagem de linfócitos, neutrófilos e/ou plaquetas.^{40,41} Um critério de seleção dos controles bem estabelecido torna a comparação possível e permite resultados fidedignos.

A seleção do grupo com DM2 pelos quatro autores obedeceu aos critérios da OMS. Esses autores trabalharam com subgrupos como pré-diabéticos; compensados/descompensados; com maior ou menor resistência à insulina; e com mais ou menos tempo de diagnóstico. Dessa forma, mostraram que a NLR parece ser um biomarcador que aumenta ao longo do tempo, conforme a evolução do DM2, e também entre aqueles com maior resistência à insulina. Todavia, torna-se difícil estabelecer um ponto de corte em que a NLR possa indicar melhor ou pior prognóstico devido à heterogeneidade dos grupos estudados. O mesmo ocorre para PLR; a razão parece aumentar com o progresso da doença mas não se pode estabelecer um *cut-off* pois, além das divergências entre os métodos de estudo, há escassez de publicações a esse respeito.

Por fim, ressalta-se que, dentre as pesquisas publicadas, não há padrão nos tipos de metodologia, o que dificulta a obtenção de resultados uniformes e conclusões significativas, impedindo a definição de *cut-off* confiável para as razões no DM2. Um *cut-off* seria útil em tomadas de decisão relacionadas ao tratamento da doença e ao retardamento de complicações, influenciando positivamente as futuras diretrizes e protocolos de seguimento do paciente.

Para que NLR e PLR se tornem biomarcadores confiáveis, baratos e acessíveis, aplicados ao acompanhamento de pacientes com hiperglicemia e intolerância à glicose, é essencial que se tenha novas publicações utilizando caso-controle e com quantidades expressivas de indivíduos analisados, principalmente no grupo controle.

REFERÊNCIAS

19. Aktürk S, Büyükcavcı R. Evaluation of blood neutrophil-lymphocyte ratio and platelet distribution width as inflammatory markers in patients with fibromyalgia. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2 de agosto de 2017 [citado 12 de julho de 2018];36(8):1885–9. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28466420>
1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014;37(SUPPL.1):81–90.
37. Aygun F, Efe D. Association of neutrophil/lymphocyte ratio with obstructive coronary artery disease and coronary artery calcium score detected by multislice computed tomography in type 2 diabetes mellitus patients. *Patient Prefer Adherence* [Internet]. julho de 2015 [citado 12 de julho de 2018];9:1023. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26229449>
18. Azab B, Daoud J, Naeem F Ben, Nasr R, Ross J, Ghimire P, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of worsening renal function in diabetic patients (3-year follow-up study). *Ren Fail*. 2012;34(5):571–6.
20. Azab B, Shah N, Akerman M, McGinn JT. Value of platelet/lymphocyte ratio as a predictor of all-cause mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 1 de outubro de 2012 [citado 12 de julho de 2018];34(3):326–34. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22466812>
5. Bilous R, Donnelly R. Diabetic Neuropathy. In: *Handbook of Diabetes* [Internet]. 2010. Disponível em: <http://www.diabetesincontrol.com/handbook-of-diabetes-4th-ed-excerpt-16-diabetic-neuropathy/4/>
7. Buyukkaya E, Karakas MF, Karakas E, Akcay AB, Tanboga IH, Kurt M, et al. Correlation of neutrophil to lymphocyte ratio with the presence and severity of metabolic syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost*. março de 2014;20(2):159–63.
3. Cruz NG, Sousa LP, Sousa MO, Pietrani NT, Fernandes AP, Gomes KB. The linkage between inflammation and Type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 1 de fevereiro de 2013 [citado 30 de abril de 2018];99(2):85–92. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168822712003075?_rdoc=1&_fmt=high&_origin=gateway&_doanchor=&md5=b8429449ccfc9c30159a5f9aeaa92ffb
30. Demirtas L, Degirmenci H, Akbas EM, Ozcicek A, Timuroglu A, Gurel A. Association of hematological indices with diabetes, impaired glucose regulation and microvascular complications of diabetes. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(7):11420–7.
10. Gibson PH, Croal BL, Cuthbertson BH, Small GR, Ifezulike AI, Gibson G, et al. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio and outcome from coronary artery bypass grafting. *Am Heart J* [Internet]. novembro de 2007 [citado 12 de julho de 2018];154(5):995–1002. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17967611>
35. Hanses F, Park S, Rich J, Lee JC. Reduced Neutrophil Apoptosis in Diabetic Mice during Staphylococcal Infection Leads to Prolonged Tnf α Production and Reduced Neutrophil Clearance. Fowler VG, organizador. *PLoS One* [Internet]. 30 de agosto de 2011 [citado 12 de julho de 2018];6(8):e23633. Disponível em: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0023633>
6. Herder C, Carstensen M, Ouwens DM. Anti-inflammatory cytokines and risk of type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* [Internet]. 2013;15 Suppl 3:39–50. Disponível em: <http://www>

ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24003920

39. Hudzik B, Szkodinski J, Gorol J, Niedziela J, Lekston A, Gasior M, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is a marker of poor prognosis in patients with diabetes mellitus and ST-elevation myocardial infarction. *Biomark Med* [Internet]. março de 2015 [citado 12 de julho de 2018];9(3):199–207. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25731207>

8. Imtiaz F, Shafique K, Mirza S, Ayoob Z, Vart P, Rao S. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *Int Arch Med* [Internet]. 26 de janeiro de 2012 [citado 12 de julho de 2018];5(1):2. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22281066>

25. Jung MR, Park YK, Jeong O, Seon JW, Ryu SY, Kim DY, et al. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts poor survival following resection in late stage gastric cancer. *J Surg Oncol* [Internet]. 1 de outubro de 2011 [citado 12 de julho de 2018];104(5):504–10. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21618251>

15. Khandare SA, Chittawar S, Nahar N, Dubey TN, Qureshi Z. Study of Neutrophil - lymphocyte Ratio as Novel Marker for Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetes. 2017;

28. Langsenlehner T, Pichler M, Thurner E-M, Krenn-Pilko S, Stojakovic T, Gerger A, et al. Evaluation of the platelet-to-lymphocyte ratio as a prognostic indicator in a European cohort of patients with prostate cancer treated with radiotherapy. *Urol Oncol*. maio de 2015;33(5):201.e9–16.

38. Lee Y-Y, Choi CH, Kim H-J, Kim T-J, Lee J-W, Lee J-H, et al. Pretreatment neutrophil:lymphocyte ratio as a prognostic factor in cervical carcinoma. *Anticancer Res* [Internet]. abril de 2012 [citado 12 de julho de 2018];32(4):1555–61. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22493401>

13. Lim AKH, Tesch GH. Inflammation in Diabetic Nephropathy. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2012 [citado 12 de julho de 2018];2012:1–12. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22969168>

31. Lou M, Luo P, Tang R, Peng Y, Yu S, Huang W, et al. Relationship between neutrophil-lymphocyte ratio and insulin resistance in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients. *BMC Endocr Disord*. 2015;15(9):4–9.

26. Mallappa S, Sinha A, Gupta S, Chadwick SJD. Preoperative neutrophil to lymphocyte ratio >5 is a prognostic factor for recurrent colorectal cancer. *Color Dis* [Internet]. março de 2013 [citado 12 de julho de 2018];15(3):323–8. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22958479>

40. Manu MA, Parlitanu B, Prie I, Dudu C, Surcel C, Stefan B, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio vs. Fournier gangrene severity index as prognostic factors in management of Fournier gangrene. *Eur Urol Suppl* [Internet]. 1 de outubro de 2015 [citado 12 de julho de 2018];14(6):e1171. Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1569905615302074>

33. Medronho, R. A.; Carvalho, D. M.; Block, K. V.; Werneck Gl. *Epidemiologia*. 2º ed. São Paulo: Atheneu; 2009. 645 p.

23. Meng X, Wei G, Chang Q, Peng R, Shi G, Zheng P, et al. The platelet-to-lymphocyte ratio, superior to the neutrophil-to-lymphocyte ratio, correlates with hepatitis C virus infection. *Int J Infect Dis*. abril de 2016;45:72–7.

32. Mertoğlu C, Günay M. Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Platelet-Lymphocyte Ratio as Useful Predictive Markers of Prediabetes and Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* [Internet]. 2016; Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dsx.2016.12.021>
12. Núñez J, Núñez E, Bodí V, Sanchis J, Miñana G, Mainar L, et al. Usefulness of the Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Predicting Long-Term Mortality in ST Segment Elevation Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* [Internet]. 15 de março de 2008 [citado 12 de julho de 2018];101(6):747–52. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18328833>
34. Otton R, Soriano FG, Verlengia R, Curi R. Diabetes induces apoptosis in lymphocytes. *J Endocrinol* [Internet]. 1 de julho de 2004 [citado 12 de julho de 2018];182(1):145–56. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15225139>
17. Öztürk ZA, Kuyumcu ME, Yesil Y, Savas E, Yildiz H, Kepekçi Y, et al. Is there a link between neutrophil-lymphocyte ratio and microvascular complications in geriatric diabetic patients? *J Endocrinol Invest*. 2013;36(8):593–9.
11. Pitsavos C, Tampourlou M, Panagiotakos DB, Skoumas Y, Chrysoshoou C, Nomikos T, et al. Association Between Low-Grade Systemic Inflammation and Type 2 Diabetes Mellitus Among Men and Women from the ATTICA Study. *Rev Diabet Stud* [Internet]. 2007 [citado 12 de julho de 2018];4(2):98–104. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17823694>
9. Rudiger A, Burckhardt OA, Harpes P, Müller SA, Follath F. The relative lymphocyte count on hospital admission is a risk factor for long-term mortality in patients with acute heart failure. *Am J Emerg Med* [Internet]. 1 de julho de 2006 [citado 12 de julho de 2018];24(4):451–4. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16787804>
29. Shiny A, Bibin YS, Shanthiran CS, Regin BS, Anjana RM, Balasubramanyam M, et al. Association of Neutrophil-Lymphocyte Ratio with Glucose Intolerance : An Indicator of Systemic Inflammation in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2014;16(8):524–30.
4. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes 2017-2018. São Paulo; 2017.
36. Tabak AG, Kivimaki M, Brunner EJ, Lowe GD, Jokela M, Akbaraly TN, et al. Changes in C-reactive protein levels before type 2 diabetes and cardiovascular death: the Whitehall II study. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 1 de julho de 2010 [citado 12 de julho de 2018];163(1):89–95. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20573938>
21. Templeton AJ, Ace O, McNamara MG, Al-Mubarak M, Vera-Badillo FE, Hermanns T, et al. Prognostic Role of Platelet to Lymphocyte Ratio in Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2014;23(7):1204–12. Disponível em: <http://cebp.aacrjournals.org/cgi/doi/10.1158/1055-9965.EPI-14-0146>
24. Tsai JC-R, Sheu S-H, Chiu H-C, Chung F-M, Chang D-M, Chen M-P, et al. Association of peripheral total and differential leukocyte counts with metabolic syndrome and risk of ischemic cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* [Internet]. fevereiro de 2007 [citado 12 de julho de 2018];23(2):111–8. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16703635>
27. Ugur M, Gul M, Bozbay M, Cicek G, Uyarel H, Koroglu B, et al. The relationship between platelet to lymphocyte ratio and the clinical outcomes in ST elevation myocardial infarction underwent primary coronary intervention. *Blood Coagul Fibrinolysis*. dezembro de 2014;25(8):806–11.

14. Ulu S, Bucak A, Ulu MS, Ahsen A, Duran A, Yucedag F, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a new predictive and prognostic factor at the hearing loss of diabetic patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* outubro de 2014;271(10):2681–6.
16. Ulu SM, Dogan M, Ahsen A, Altug A, Demir K, Acarturk G, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a quick and reliable predictive marker to diagnose the severity of diabetic retinopathy. *Diabetes Technol Ther.* novembro de 2013;15(11):942–7.
2. World Health Organization. Global Report on Diabetes [Internet]. Vol. 978. 2016. p. 88. Disponível em: http://www.who.int/about/licensing/%5Cnhttp://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf.
22. Yildiz A, Yuksel M, Oylumlu M, Polat N, Akyuz A, Acet H, et al. The Utility of the Platelet-Lymphocyte Ratio for Predicting No Reflow in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Clin Appl Thromb Hemost.* abril de 2015;21(3):223–8.
41. Yuan Y-D, Sun J, Li P-F, Wei C-L, Yu Y-H. [Values of neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in predicting sensitivity to intravenous immunoglobulin in Kawasaki disease]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* [Internet]. abril de 2017 [citado 12 de julho de 2018];19(4):410–3. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28407827>.

POTENCIAL ANTIMICROBIANO DE PLANTAS DO CERRADO BRASILEIRO COM AÇÃO EM *Helicobacter pylori*

Jaqueline Correia Pontes¹, Lucas Luiz de Lima Silva², Lilian Carla Carneiro³, Carla Afonso da Silva Bitencourt⁴,
Mônica Santiago Barbosa⁵.

1. Universidade Federal de Goiás. Faculdade de Farmácia. Programa de Pós-graduação de Assistência e Avaliação em saúde. jaquelinepontesibs1994@hotmail.com.
2. Universidade Federal de Goiás. Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública. Programa de Pós-graduação em Biologia da Relação Parasito-Hospedeiro. limabiomed@hotmail.com.
3. Docente Adjunta da Universidade Federal de Goiás. carlacarneirililian@gmail.com.
4. Docente Adjunta da Universidade Federal de Goiás. carlaafonsoufg@gmail.com.
5. Docente Adjunta da Universidade Federal de Goiás. santiagosant@gmail.com.

RESUMO

Especial atenção tem sido dada a bactéria *H. pylori*, pois a infecção por este patógeno atinge mais de 50% da população mundial, sendo considerado um problema de saúde pública, principalmente por esta estar envolvida no desenvolvimento de diversas patologias gástricas que vão desde gastrite aguda ao câncer gástrico e consequentemente o óbito de pacientes. A OMS considera infecção pela bactéria como carcinógeno tipo I para o desenvolvimento de neoplasias gástricas, e orienta a sua erradicação para a redução das patologias gástricas. A resistência da *H. pylori* aos antibióticos utilizados como tratamento de primeira linha vem apresentando diminuição de sua eficácia, o que justifica o desenvolvimento de novas terapias com compostos alternativos de outras fontes com atividade antimicrobiana, como os produtos naturais. Os

inúmeros benefícios proporcionados pelos produtos naturais de acordo com a literatura configuram as plantas do cerrado como uma fonte alternativa para o desenvolvimento de pesquisas que avaliem o potencial antimicrobiano. Esta revisão apresenta a importância do uso de compostos naturais como extratos derivados de plantas do cerrado brasileiro com ação antimicrobiana em *H. pylori* e denota a necessidade de uma expansão científica em relação a esses agentes.

Palavras-chave: *Helicobacter pylori*. Plantas medicinais. Cerrado. Fitoterápicos.

INTRODUÇÃO

Helicobacter pylori (*H. pylori*) é uma bactéria gram-negativa, microaerófila, móvel, espiralada, pertence a divisão das proteobactérias, da ordem *Campylobacteriales*, da família *Helicobacteraceae*. Foi descoberta em 1982 pelos pesquisadores Barry Marshall e J. Robin Warren, os quais a isolaram da mucosa gástrica de pacientes dispepticos. Antes desta descoberta, acreditava-se impossível a sobrevivência de alguma bactéria a acidez gástrica ¹⁻⁶.

Especial atenção tem sido dada à bactéria *H. pylori*, por estar envolvida em infecções gástricas capazes de causar danos, desde gastrites agudas ao desenvolvimento de câncer gástrico e conseqüentemente a morte de indivíduos ⁷. A infecção geralmente é adquirida durante a infância e persiste por toda a vida na ausência de tratamento ⁸. Tal infecção é considerada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como carcinógeno tipo I. Visto isso, a OMS orienta a erradicação desse patógeno como medida para a redução da incidência de patologias gástricas ⁹.

Estima-se que mais da metade da população mundial esteja infectada por *H. pylori*, principalmente em países emergentes onde as condições sanitárias e de higiene da população são inadequadas ou inexistentes. Em países emergentes a maioria das crianças é infectada antes dos 10 anos de idade, e a prevalência em adultos chega a 80% antes dos 50 anos. Em países desenvolvidos a incidência da *H. pylori* é rara em crianças e aumenta para 10% entre 18 e 30 anos ¹⁰⁻¹¹.

A disseminação da infecção geralmente ocorre no próprio ambiente familiar e as vias de transmissão de *H. pylori* mais comuns e estudadas são: oral-oral, oral-fecal, iatrogênica e zoonótica. A transmissão via oral-oral é desencadeada pelo contato com saliva e regurgitação do suco gástrico, já a via ora-fecal por meio de fezes, água e alimentos contaminados. A transmissão iatrogênica ocorre por uma desinfecção não eficaz das sondas e endoscópios antes de procedimentos gástricos. As moscas domésticas e varejeiras desempenham um importante papel na transmissão zoonótica, pelo seu contato com matéria orgânica em decomposição e fezes contaminadas, das quais se alimentam, reproduzem, transportam e subsequentemente depositam em outros hospedeiros, como seres humanos, animais e plantas ^{2,12-13}.

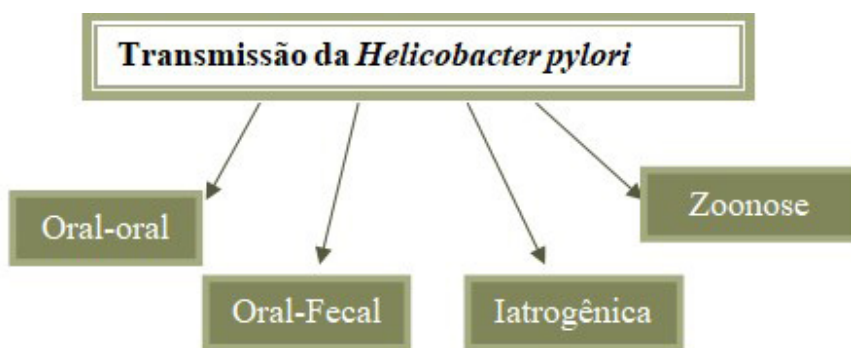


Figura 1. Os diferentes modos de transmissão da *Helicobacter pylori* em humanos.
Fonte: Autora própria.

Diferentes tratamentos foram propostos para a erradicação da infecção por *H. pylori*, sendo que, os tratamentos mais utilizados, consistem em dois ou mais antibióticos e um inibidor da bomba de prótons (IBP), algumas terapias incluem o bismuto. A terapia tríplice é considerada o tratamento de primeira linha, que consiste em um inibidor da bomba de prótons e dois antibióticos (claritromicina ou metranidazol e amoxicilina). Entretanto, devido à resistência da bactéria aos antibióticos, principalmente a claritromicina, o tratamento de primeira linha

tem apresentado uma grande diminuição de sua eficácia na última década, o que fez necessário o desenvolvimento de novas terapias ¹⁴⁻¹⁵.

A resistência do *H. pylori*, aos principais antibióticos é um grande problema de saúde pública mundial, tornando uma necessidade a busca por novos compostos alternativos de outras fontes com atividade antimicrobiana, como os produtos naturais. Os produtos vegetais constituem uma fonte de inovação em saúde e apresentam potencial para fornecer novos compostos simples e de baixo custo para o tratamento de *H. pylori* ¹⁴. A utilização de plantas como base para o tratamento de diversas doenças é milenar, principalmente no Brasil, país formado por seis biomas com características distintas, com a maior biodiversidade do planeta, associado a uma cultura com valioso conhecimento popular relacionado ao uso de plantas medicinais ¹⁶⁻¹⁷.

O cerrado é o segundo maior bioma da América do Sul e do Brasil, abrange uma área de aproximadamente 2.036.448km², cerca de 20% do território nacional ¹⁸⁻¹⁹, e ocupa a totalidade do Distrito Federal, mais da metade dos estados de Goiás (97%), Maranhão (65%), Mato Grosso do Sul (61%), Minas Gerais (57%) e Tocantins (91%), além de porções de outros seis estados. O bioma é encontrado na parte mais central do país e considerado a savana mais rica do mundo ^{20,22-23}.

Neste bioma encontram-se as nascentes das três maiores bacias hidrográficas da América do Sul (Amazônica/Tocantins, São Francisco e Prata), abrigando 12 mil espécies de plantas nativas já catalogadas, com 4.400 endêmicas (exclusivas) dessa área, das quais 220 espécies têm o uso medicinal ^{18,21}. Acredita-se que o potencial de compostos bioativos produzidos pelas espécies de plantas do Cerrado seriam maiores que as da Floresta Amazônica ²².

Diante dos inúmeros benefícios proporcionados pelos produtos naturais de acordo com a literatura, as plantas do cerrado configuram-se como uma fonte alternativa para o desenvolvimento de pesquisas que avaliem o potencial antimicrobiano. Deste modo, este trabalho apresenta um levantamento bibliográfico de relatos de ação antimicrobiana em *H. pylori* com espécies de plantas do cerrado brasileiro com o objetivo de detalhar publicações de grande importância para a comunidade científica.



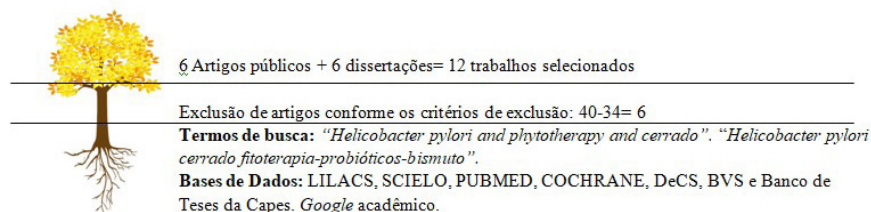
Figura 2. Biomas brasileiros com destaque para o cerrado (grifo em vermelho).
Fonte: IBGE (2004)²³ (Grifo do autor).

METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão narrativa da literatura, o levantamento de dados foi realizado através de consulta na base de dados da *National Center for Biotchnology Information* (NCBI) – PUBMED, *Cochrane Library*, Bibliotema Virtual em Saúde (BVS), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), banco de teses da CAPES e *Google* acadêmico. Para o rastreamento das pesquisas foi

construída uma estratégia de busca com termos oficiais e sinônimos localizados nos descritores em ciências da saúde (DeCS) e *medial subject headings* (MeSH). Os termos de busca utilizados foram respectivamente: “*Helicobacter pylori* and phytotherapy and cerrado”; “*anti-Helicobacter pylori* and cerrado”; “*Helicobacter pylori* and herbal medicine and cerrado”. Os critérios de inclusão foram artigos publicados até junho de 2018 e que abordassem a ação de plantas do cerrado brasileiro com potencial antimicrobiano em *H. pylori*, sendo excluídos estudos que apresentassem duplicados e não pertinentes ao tema. Foram encontrados sete artigos na BVS, dos quais dois eram duplicados, apenas um artigo na PUBMED, e nenhum artigo foi encontrado na *Cochrane Library*. No *Google* acadêmico foi realizada uma busca avançada que resultou em quarenta trabalhos, após os critérios de seleção resultaram em seis dissertações. Ao final, foram selecionados 12 trabalhos: 6 artigos publicados e 6 dissertações do banco de teses da CAPES.

Figura 3. Esquema representativo da seleção das publicações sobre plantas do cerrado com ação em *H. pylori*.



Fonte: Autoria própria.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Extratos de 17 espécies de 13 diferentes famílias de plantas do cerrado foram rastreados nessa revisão por apresentarem atividade antibacteriana em *H. pylori*. As pesquisas realizadas “*in vitro*”, com a cepa de *H. pylori* ATCC 43504 e em “*in vivo*” com camundongos avaliou a ação do extrato de plantas utilizadas na medicinal tradicional brasileira para tratar de distúrbios gastrointestinais. Das espécies de plantas do cerrado

encontradas, apenas três não apresentou significativa ação antimicrobiana em *H. pylori* e seis apresentaram maior efeito inibitório na menor dosagem da concentração inibitória Mínima (CIM) em *H. pylori*. As espécies de plantas do cerrado brasileiro, bem como o local onde foram encontradas estão dispostas no **quadro 1** e no catálogo em anexo neste trabalho.

O uso de compostos de origem natural ganhou destaque em pesquisas científicas com foco na inovação de medicamentos contra a *H. pylori* por sua ampla flexibilidade, geralmente baixa toxicidade e baixo efeito colateral ^{7,24}. A ausência de toxicidade foi evidenciada no estudo *in vivo* em oito das treze pesquisas, foi observada baixa toxicidade em uma e três apresentaram toxicidade apenas quando em altas doses. No entanto, nenhum estudo revelou qual dosagem causou dano ou óbito dos animais em estudo.

Dados apresentados na literatura mundial demonstram resultados significativos obtidos a partir de extratos vegetais contra *H. pylori*, estão gerando contribuições significativas e aumentando o arsenal terapêutico utilizado em casos infecciosos ²⁵. Na abordagem fitoquímica preliminar realizada destaca-se a presença de ácidos fenólicos, flavonoides, proantocianidinas oligoméricas, alcaloides, acilglicoflavonóides, taninos, saponinas, ácido elágico, triterpenos, piroxantona, cromanonas, xantonas, cumarinas, quinomatídeos, dipertenos, sesquiterpenos e ácido gálico, polifenóis e monoterpenos.

É preciso destacar que das treze famílias de plantas do cerrado brasileiro encontradas nesta pesquisa, seis apresentaram os flavonoides como princípio ativo, respectivamente: *Malpighiaceae*, *Loganiaceae*, *Dilleniaceae*, *Sapindaceae*, *Salicaceae* e *Passifloraceae*. A possibilidade que certos flavonoides como a quercetina exerçam atividade antimicrobiana diretamente em *H. pylori* principalmente na inibição da síntese de urease ou possam ter ação sinérgica com os antibióticos utilizados na terapia de primeira linha é descrita em algumas pesquisas. Os bioativos cromanonas identificados na espécie *Calophyllum brasiliense camb* são considerados potenciais compostos responsáveis pelo efeito antiúlcera, efeito observado no trabalho que avaliou esta mesma espécie do bioma cerrado ^{7,24,26}.

O aumento da resistência da *H. pylori* aos antibióticos da terapia de primeira linha é um problema mundial que justifica a necessidade pela busca de novos compostos derivados de produtos naturais, principalmente de plantas do cerrado devido a escassez de pesquisas que avaliem a ação antibacteriana com espécies de plantas desse bioma. A falha terapêutica dos esquemas propostos ocorre em aproximadamente 10 a 20% dos indivíduos e o aparecimento de cepas resistentes à terapia antimicrobiana é um dos principais fatores responsável pela falha terapêutica^{24,27-28}. Comparado com os antibióticos de referência (controle) utilizados pelos estudos, tais como amoxicilina, claritromicina, tetraciclina e metronidazol, os extratos mais ativos inibem o crescimento de *H. pylori* em concentrações muito mais altas quando testados isolados, como os extratos de *Astroniuim sp.* e *Parviflora sp.* que inibiram respectivamente 1000 µg/mL e 250 µg/mL, já o controle 31,25 µg/mL e 15 µg/mL de CIM.

Em comparação, quando combinados a Fração enriquecida com maitenina e netzaucoieno de *Pouteria torta* e *Pouteria ramiflora* com valores de CIM de 125 µg/MI isolados com o omeprazol obteve-se excelente resultado com 62,5 µg/mL. O resultado foi ainda melhor quando combinados com os antibióticos da terapia de primeira linha, com CIM 15,6 µg/mL.

Os estudos “*in vivo*” também avaliaram o processo de cicatrização de úlceras induzidas na mucosa gástrica e a função gastroprotetora. Os resultados demonstraram que todos os extratos das espécies de plantas estudadas apresentam função gastroprotetora, e sete apresentaram-se como cicatrizantes em potencial. Apenas o extrato da espécie *Serjania marginata* Casar foi contraindicado para o tratamento de úlceras, mesmo apresentando efeito gastroprotetor, pois foi evidenciado neste trabalho um retardo no processo cicatricial das úlceras nos camundongos.

Os extratos de *Davilla elliptica* St. Hil. e *Davilla nítida*, ambos protegeram a mucosa gástrica, embora *D. nitida* (MIC 125 µg / mL) tenha apresentado melhor atividade em relação a *D. elliptica* (CIM 250 µg / mL). A atividade demonstrada é provavelmente explicada pelas maiores quantidades de componentes como terpenos, flavonóides, taninos e outros compostos presentes em *Davilla elliptica*. No extrato de metanol

de folhas de *Byrsonima* foi observado propriedades curativas de úlcera induzidas e antidiarréicas quando avaliado a motilidade intestinal.

A espécie *Qualea parviflora* Mart foi avaliada quanto ao potencial gastroprotetor, antidiarreico, anti-hemorragico e mutagênico de um extrato metanólico da casca, e mostrou notável atividade antimicrobiana quando testada contra *H. pylori*. Assim, com uma CMI de 75 µg/mL, o extrato foi classificado como promissor para a inibição do microrganismo. Com base na relevância dos resultados, foram desenvolvidos métodos para avaliar seu potencial gastroprotetor, com resultados inovadores que ampliaram as possibilidades terapêuticas e profiláticas do composto fitoterápico. Outra pesquisa também com essa espécie apresenta propriedades anti-hipertensivas, antimalária, anti-hemorragica, no tratamento de úlceras gástricas, doenças inflamatórias e distúrbios estomacais ²⁹.

Quadro 1: Pesquisas selecionadas na revisão da literatura de plantas do cerrado com ação antimicrobiana em *H. pylori*. (Continua)

Referência	Título	Nome científico/ Nome(s) popular(res)	Cepa bacteriana	Aspectos Gerais	CIM (µg/ml)
(30)	<i>Byrsonima intermedia</i> A. Juss.: Gastric and duodenal anti-ulcer, antimicrobial, and antidiarrheal in experimental rodent models.	<i>Byrsonima intermedia</i> A. Juss (<i>Malpighiaceae</i>)/ “Murici-verdadeiro”.	<i>H. pylori</i> ATCC 43504	<p>Planta:</p> <ul style="list-style-type: none"> - BiMeOH de folhas coletadas no estado de São Paulo. <p>Princípio Ativo: Ácidos fenólicos; Flavonóides; Proantocianidinas oligoméricas.</p> <p>Teste de susceptibilidade antibacteriana (Estudo <i>in vitro</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Microdiluição/CIM - Controle: Amoxicilina, Metronidazol e Tetraciclina <p>Resultado:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Apresentou ação gastroprotetora, antibacteriana, cicatrizante, antidiarréica (<i>in vivo</i>). - Apresentou toxicidade em altas doses (<i>in vivo</i>). 	BiMeOH 125µg/ml (Menor dose testada)
(31) *	Can a Strychnos species be used as antiulcer agent? Ulcer healing action from alkaloid fraction of Strychnos pseudoquina St. Hil. (Loganiaceae).	<i>Strychnos pseudoquina</i> A. St. Hil. (<i>Loganiaceae</i>)/ “Quina-quina”, “Quina branca” ou “casca aromática”.	<i>H. pylori</i> ATCC 43504	<p>Plantas</p> <ul style="list-style-type: none"> - EAF de folhas da <i>Strychnos pseudoquina</i> coletada no estado do Tocantins. <p>Princípio Ativo: Alcalóides e Flavonóides.</p> <p>Teste de susceptibilidade antibacteriana (Estudo <i>in vitro</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Microdiluição/CIM <p>Resultados</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ausência de toxicidade aguda (<i>in vivo</i>); Efeito gastroprotetor e antibacteriano. 	EAF 75 µg/ml

(32)	Davilla elliptica and Davilla nitida: Gastroprotective, anti-inflammatory immunomodulatory and anti-Helicobacter pylori action.	<i>Davilla elliptica</i> / Li-xeirinha <i>Davilla nitida</i> / “sambainha” ou “cipó-de-fogo” (<i>Dilleniaceae</i>)	<i>H. pylori</i> ATCC 43504	<p><u>Plantas</u></p> <p>- EDE e EDN de folhas foram coletadas no estado do Tocantins.</p> <p><u>Princípio Ativo:</u> Ácidos fenólicos, Acilglicoflavonóides e Taninos.</p> <p><u>Teste de susceptibilidade antibacteriana (Estudo <i>in vitro</i>)</u></p> <p>- Microdiluição/CIM</p> <p>- Controle: Metronidazol e Claritromicina.</p> <p><u>Resultado</u></p> <p>- O EDN mostrou melhor ação anti-<i>H. pylori</i> do que EDE.</p> <p>- Ausência toxicidade.</p>	Extrato Metanólico EDE: 250 µg/mL EDN: 125 µg/mL
(33)	Does the gastro-protective action of a medicinal plant ensure healing effects? An integrative study of the biological effects of Serjania marginata Casar. (Sapindaceae) in rats.	<i>Serjania marginata</i> <i>Casar</i> / (<i>Sapindaceae</i>) “Cipó-uva” ou “cipó-timbó”.	<i>H. pylori</i> ATCC 43504	<p><u>Plantas</u></p> <p>- HESM de folhas coletadas no estado do Mato Grosso.</p> <p><u>Princípio Ativo:</u> Saponinas, Flavonóides e Taninos.</p> <p><u>Teste de susceptibilidade antibacteriana (Estudo <i>in vitro</i>)</u></p> <p>- Microdiluição/CIM- Leitura com solução de resazurina.</p> <p>- Controle: Amoxicilina</p> <p><u>Resultados</u></p> <p>- Apresentou toxicidade até uma dose de 5g / kg; Ação gastroprotetora e antibacteriana em <i>H. pylori</i>; Contraindicado o uso da espécie para tratar úlcera gástrica.</p>	HESM 75 µg/mL
(34)	Qualea parviflora Mart.: An integrative study to validate the gastroprotective, antidiarrheal, antihemorrhagic and mutagenic action.	<i>Qualea parviflora</i> <i>Mart</i> (<i>Vochysiaceae</i>)/ “pau-terra-de-flor-miudinha” e “pauterra-mirim”.	<i>H. pylori</i> ATCC 43504	<p><u>Plantas</u></p> <p>- Extrato metanólico da Casca de <i>Qualea parviflora</i> Mart (QP) coletada no estado do Tocantins.</p> <p><u>Princípio Ativo:</u> Ácido elágico, Triterpenos e Saponinas.</p> <p><u>Teste de susceptibilidade antibacteriana (Estudo <i>in vitro</i>)</u></p> <p>- Microdiluição/CIM.</p> <p><u>Resultados</u></p> <p>- Ausência de toxicidade á dose de 5g/kl/dia. Inibição da atividade da rilamina.</p>	Extrato (Continua) Metanólico QP 75µg/Ml

(35)	Brazilian Medicinal Plant Acts on Prostaglandin Level and Helicobacter pylori	Alchornea triplinervia (Spreng.) M. Arg./ (Euphorbiaceae) “Tapiá”, “tapiá-guaçu”, “tinteiro”.	<i>H. pylori</i> ATCC 43504	<p><u>Plantas</u></p> <p>- Extrato metanólico de folhas <i>Alchornea triplinervia</i>. coletadas no estado de São Paulo.</p> <p><u>Teste de susceptibilidade antibacteriana (Estudo <i>in vitro</i>)</u></p> <p>- Microdiluição/CIM.</p> <p>- Controle: Claritromicina e Ampicilina.</p> <p><u>Princípio Ativo:</u></p> <p><u>Resultados</u></p> <p>- Ausência de toxicidade.</p>	Extrato metanólico 250µg/ml
(36)	Atividade anti- <i>helicobacter pylori</i> <i>in vitro</i> de plantas medicinais do cerrado mato-grossense e atividade anti- <i>helicobacter pylori</i> <i>in vivo</i> do extrato hidroetanólico e fração diclorometânica (dcm2) de <i>Calophyllum brasiliense camb. (clusiaceae)</i>	<i>Calophyllum brasiliense camb. (Clusiaceae):</i> “guanandi”, “guandi”, “mangue”, “galandim”, “gualambi”, “guanandi-carvalho”, “guandi-carvalho”, “guanandi-cedro”, “guarandi”, “gulande-carvalho”, “jacareúba”, “landim”, “olandi”, “olandim”, “pau-de-mangue”.	<i>H. pylori</i> ATCC 43504 (<i>cagA</i> e <i>vacA</i> positivos)	<p><u>Plantas</u></p> <p>- EHCb e EHCb-DCM2 de folha e entrecasca coletada no estado do Mato Grosso.</p> <p><u>Teste de susceptibilidade antibacteriana (Estudo <i>in vitro</i>)</u></p> <p>- Difusões seriadas em disco com os extratos e CIM.</p> <p>- Controle: claritromicina.</p> <p><u>Princípio Ativo:</u></p> <p>- Entrecasca: Piroxantona e Cromanonas.</p> <p>- Folhas: Xantonas, compostos fenólicos, cumarinas.</p> <p><u>Resultados</u></p> <p>- Apresentou baixa toxicidade e alta inibição da <i>H. pylori</i>.</p>	EHCb/ EH-Cb-DCM2 31µg/mL

(37)	Avaliação do potencial antimicrobiano de <i>Pouteria</i> spp. e de triterpenos quinonametídeos com enfoque no <i>Helicobacter pylori</i> .	<p><i>Pouteria torta</i> (Sapotaceae)/“abiu-piloso”, “curriola”, “grão-de-galo”, “pêssego-do-mato”, “guapeba”, “guapeva” e “aça”.</p> <p><i>Pouteria ramiflora</i> (Sapotaceae)/“abiu-do-cerrado”, “bacupari liso”, “curriola”, “fruta-de-veado”, “grão-de-galo”, “massaranduba”, “gunjara”, “mandapuça” e “pitomba-de-leite”.</p>	<i>H. pylori</i> ATCC 43504	<p><u>Plantas</u></p> <p>- Extrato etanólico e FrMN de <i>Pouteria</i> spp. das folhas coletadas no estado de São Paulo.</p> <p><u>Teste de susceptibilidade antibacteriana (Estudo <i>in vitro</i>)</u></p> <p>- Realizado técnica de Microdiluição modificada pela técnica <i>Checkerboard</i>/CIM e Concentração Inibitória Fracionada (CIF). Tríplice: AMX, CLR e OMP.</p> <p>- Controle: Amoxicilina (AMX), Claritromicina (CLR) e Inibidor da Bomba de Prótons (IBP) Omeprazol (OMP).</p> <p><u>Princípio Ativo:</u> Triterpenos e quinomatídeos.</p> <p><u>Resultados</u></p> <p>- A fração enriquecida apresentou ação anti-<i>H. pylori</i>. Ausência de toxicidade.</p>	FrMN 125 µg/MI FrM- N+OMP 62,5 µg/mL FrMN +Tríplice 15,6 µg/mL
(38)	Caracterização biológica e prospecção terapêutica de <i>Casearia sylvestris</i> Swartz não incorporada e incorporada em sistema nanoestruturado na atividade anti- <i>Helicobacter pylori</i> .	<p><i>Casearia sylvestris</i> Swartz/(Salicaceae) “guaçatonga” ou “erva-de-bugre”.</p>	<i>H. pylori</i> ATCC 43504	<p><u>Plantas</u></p> <p>- Fração 2 do extrato etanólico de folhas foram coletadas no estado de São Paulo.</p> <p><u>Teste de susceptibilidade antibacteriana (Estudo <i>in vitro</i>)</u></p> <p>- CIM e leitura com o revelador resazurina.</p> <p>- Controle: Amoxicilina.</p> <p><u>Princípio Ativo:</u> Dipertenos, flavonoides, sesquiterpenos e ácido gálico.</p> <p><u>Resultados</u></p> <p>- Apresentou potencial anti- <i>H. pylori</i> (SF13, 500 µg/mL; SF20, 250 µg/mL e a SF46, 1000 µg/mL. Ausência de toxicidade.</p>	(Conclusão) Fração 2 62,5 µg/mL

(39)	Avaliação da atividade antimicrobiana e citoprotetora gástrica dos extratos de mangaba, caju e própolis vermelha.	Fruto <i>Hancornia speciosa</i> Gomes/(Apocynaceae): “Mangaba” ou “mangabeira”. Pseudofruto <i>Anacardium occidentale</i> L./(Anacardiaceae): “Cajueiro”, “caju-manso”.	<i>H. pylori</i> ATCC 43504	<u>Plantas</u> - O fruto e o pseudofruto foram obtidos no estado de Ser-gipe. <u>Teste de susceptibilidade antibacteriana (Estudo <i>in vitro</i>)</u> - Atividade microbiana avaliada em difusão em ágar. <u>Princípio Ativo:</u> <u>Resultados</u> - Não foram evidenciados halos de inibição para os extratos hidroalcoólicos do fruto da mangaba e pseudofruto do caju nas concentrações estudadas. Ausências de toxicidade.	AUSEN-TE
(40) *	Avaliação da atividade antiúlcera e segurança de uso de <i>Passiflora setacea</i> D.C.(<i>Passifloraceae</i>) e <i>Passiflora tenuifila</i> Killip (<i>Passifloraceae</i>).	<i>Passiflora tenuifila</i> Killip/ “Maracujá”. <i>Passiflora setacea</i> D.C/ “Maracujá-do-sono”. (<i>Passifloraceae</i>)	<i>H. pylori</i> ATCC 43504	<u>Plantas</u> - Extrato das folhas foi coletado em Brasília- DF. <u>Teste de susceptibilidade antibacteriana (Estudo <i>in vitro</i>)</u> - Microdiluição/Folin-Ciocalteu/CIM. - Controle: amoxicilina. <u>Princípio Ativo:</u> Flavonoides, alcaloides, taninos, polifenóis, saponinas, cumarinas, antraquinonas. <u>Resultados</u> - Ausência de toxicidade; a espécie <i>Passiflora setacea</i> D.C apresentou ação satisfatória.	Extrato Bruto <i>Passiflora setacea</i> D.C 250µg/ML/ Controle 15 µg/mL

(41) *	Atividade anti- <i>Helicobacter pylori</i> de extratos hidroetanólicos de caule e folhas de <i>Astronium fraxinifolium</i> e <i>Astronium graveolens</i> .	<i>Astronium fraxinifolium</i> /"Gonçal-alves", "Gonçalo", "Gonçaleiro". <i>Astronium graveolens</i> Jacq/"Aroeira" (<i>Anacardiaceae</i>).	<i>H. pylori</i> ATCC 43504	<p><u>Planta</u></p> <p>- Extratos de caule e folha da <i>Astronium sp.</i> foram coletadas no Estado de Tocantins-TO</p> <p><u>Teste de susceptibilidade antibacteriana (Estudo <i>in vitro</i>)</u></p> <p>- Microdiluição/CIM- Leitura com solução de resazurina. - Controle: Amoxicilina</p> <p><u>Princípio Ativo:</u> Monoterpenos.</p> <p><u>Resultados</u></p> <p>- O potencial antibacteriano para <i>H. pylori</i> foi pouco ativo com concentração inibitória mínima indetectável pela revelação com resazurina.</p> <p>- A leitura espectrofotométrica fornece leituras (de turvação) que variam de 0 a 100 % de inibição de crescimento.</p> <p>Ausência de toxicidade.</p>	Extrato de <i>Astronium sp.</i> 1000 µg/mL Controle 31,25 µg/mL
-----------	--	--	-----------------------------------	--	--

Legenda: CIM=concentração inibitória mínima; CIF=concentração inibitória fracionada; BiMeOH=Extrato metanólico das folhas de *Byrsonima intermédia*; EAF=Fração Alcaloide Enriquecida; EDE= Extrato metanólico de *Davilla elliptica*; EDN=Extrato metanólico de *Davilla nitida*; HESM=Extrato hidroalcoólico de folhas de *Serjania marginata* Casar; EHCb=Extrato hidroetanólico *Calophyllum brasiliense* Camb; EHCb – DCM2=Fração Diclorometânica de *Calophyllum brasiliense* Camb; FrMN=Fração enriquecida com maitenina e netzaucoien de *Pouteria torta* e *Pouteria ramiflora*; *Plantas consideradas fitoterápicas pela Farmacopeia Brasileira.

CONCLUSÃO

Contudo esta revisão demonstrou vasta possibilidade terapêutica de compostos (princípio ativo) provenientes de plantas do cerrado e revelou a necessidade de futuras investigações com o intuito de expandir e aprimorar o arsenal terapêutico no combate a infecção pela *H. pylori*. A fim de esclarecer parâmetros importantes nos campos relacionados á infecção pelo *H. pylori*, faz-se necessário novos ensaios com o isolamento de princípios bioativos presentes em extratos de plantas do cerrado brasileiro, principalmente nas espécies *Strychnos pseudoquina* A. St. Hil, *Qualea parviflora* Mart, *Calophyllum brasiliense* camb, *Casearia sylvestris* Swartz, *Pouteria torta* e *Pouteria ramiflora* encontradas com menor CIM, de modo a caracterizar os responsáveis pela atividade antimicrobiana em *H. pylori*. Paralelamente ao isolamento seria importante ainda avaliar o uso dos extratos em diferentes estágios da infecção.

REFERÊNCIAS

1. Pandya HB, Agravat HH, Patel JS. *Prevalence of Specific Helicobacter pylori cagA, VacA, IceA, UreC Genotypes and its Clinical Relevance in the Patients with Acid-Peptic Diseases. Journal of Clinical and Diagnostic Research [Internet].* 2017 Ago [citado em 3 mar. 2018];11(8):DC23-DC26. In: PubMed; PMID 28969123. doi: 10.7860/JCDR/2017/27812.10457.
2. Trabulsi LR, Alterthum F. Microbiologia. 5ed. Rio de Janeiro: Ateneu, 2015.
3. Jr. MR, Blaser JM. *Helicobacter pylori: A patogênese de uma Infecção Bacteriana “Lente”*. In: Schaechter M, Engleberg NC, Eisenstein BI, Medoff G, editores [tradução Patricia Lydie Voeux, Patricia de Sá de Paula Machado]. Microbiologia: Mecanismos das doenças infecciosas. 3. ed. Rio de Janeiro: : Guanabara Koogan, 2009. p.199-203.
4. Kusters JG, van Vliet AHM, Kuipers EJ. *Pathogenesis of Helicobacter pylori Infection. Clinical Microbiology Reviews. [Internet]* 2006 Jul [citado em 20 fev 2018];19(3):449-490. doi:10.1128/CMR.00054-05.
5. Sitarz R, Skierucha M, Mielko J, Offerhaus GJA, Maciejewski R, Polkowski WP. *Gastric cancer: epidemiology, prevention, classification, and treatment. Cancer Management and Research [Internet].* 2018 fev [citado em 10 mar. 2018] ;10:239-248. doi: 10.2147/CMAR.S149619.
6. Sokic-Milutinovic A, Popovic D, Alempijevic T, Milosavljevic T, Dragasevic S, Lukic S, Pavlovic-Markovic A. *Helicobacter pylori Infection and Gastric Cancer — Is Eradication Enough to Prevent Gastric Cancer. In: Bruna Maria Roesler. Trends in Helicobacter pylori Infection [Livro eletrônico]. IntechOpen; 2014. p.155-173. Capítulo 5. doi:10.3748/wjg.v21.i41.11654.*
7. Bonifácio BV, dos Santos Ramos MA, da Silva PB, Bauab TM. *Antimicrobial activity of natural products against Helicobacter pylori: a review.* Ann Clin Microbiol Antimicrob. [Internet] 2014

Nov [citado em 30 jul 2018] 19;13:54. doi: 10.1186/s12941-014-0054-0. Review. PubMed PMID: 25406585; PubMed Central PMCID: PMC4243293.

8. Roesler B. M, Zeitune J. M. R. *Molecular Epidemiology of Helicobacter pylori in Brazilian Patients with Early Gastric Cancer and a Review to Understand the Prognosis of the Disease*. In: Bruna Maria Roesler. *Trends in Helicobacter pylori Infection* [Livro eletrônico]. *IntechOpen*; 2014. p.123-153. Capítulo 4. doi: <http://dx.doi.org/10.5772/58328>.

9. LARC *Helicobacter pylori* Working Group. *Helicobacter pylori* Eradication as a Strategy for Preventing Gastric Cancer. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (LARC Working Group Reports, No. 8) [Internet]. 2010 Dez [citado em 10 Abr 2018]. Disponível em: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk/wrk8/index.php>.

10. Ahmed K S, Khan A A, Ahmed I, Tiwari S K, Habeeb A, Ahi J D, Abid Z, Ahmed N,

Habibullah C M. *Impact of household hygiene and water source on the prevalence and*

transmission of Helicobacter pylori: a South Indian perspective. *Singapore Med. J. [Internet]*. 2007 Jun [citado em 30 maio 2018]; 48(6): 543-549. PMID: 17538754. Disponível em: <http://smj.sma.org.sg/4806/4806a9.pdf>.

11. Benghezal M, Gauntlett Jonathan C., Debowski Aleksandra W, Fulurija A, Nilsson Hans-Olof, Marshall Barry J. *Persistence of Helicobacter pylori Infection: Genetic and Epigenetic Diversity*. In: Bruna Maria Roesler. *Trends in Helicobacter pylori Infection* [Livro eletrônico]. *IntechOpen*; 2014. p.3-78. Capítulo 1. doi: <http://dx.doi.org/10.5772/57428>.

12. Coelho E, Magalhães A, Dinis-Ribeiro M, Reis CA. *Helicobacter pylori*: Mecanismos de adesão. *Acta Med Port. [Internet]*. 2016 Jun-Ago [citado em 3 Maio 2018]; 29(7-8):476-483. Disponível em: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/6651/4734>.

13. Junqueira Ana Carolina M, Ratan Aakrosh, Acerbi Enzo, Drautz-Moses Daniela I., Premkrishnan Balakrishnan N. V., Costea Paul I., Linz Bodo et al. *The microbiomes of blowflies and houseflies as bacterial transmission reservoirs*. *Scientific Reports. [Internet]*. 2017 Nov [citado em 17 junho 2018]; 7:(16324) 1 - 15. doi: 10.1038/s41598-017-16353-x.

14. Samie A, Tanih N. F, Ndip R. N. *Helicobacter pylori* Infection — Challenges of Antimicrobial Chemotherapy and Emergence of Alternative Treatments. In: Bruna Maria Roesler. *Trends in Helicobacter pylori Infection* [Livro eletrônico]. *IntechOpen*; 2014. p.243-277. Capítulo 9. doi: <http://dx.doi.org/10.5772/57462>.

15. Kim, S. E., Park, M. I., Park, S. J., Moon, W., Choi, Y. J., Cheon, J. H., Song, S. E. *Trends in Helicobacter pylori eradication rates by first-line triple therapy and related factors in eradication therapy*. *The Korean Journal of Internal Medicine. [Internet]*. 2015 Out [citado em 3 Mai 2018]; 30(6), 801–07. doi: <http://doi.org/10.3904/kjim.2015.30.6.801>.

16. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica. Política nacional de plantas medicinais e fitoterápicos. Brasília (DF), 2006. 60 p.

17. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica. A fitoterapia no SUS e o Programa de Pesquisa de Plantas Medicinais da Central de Medicamentos. Brasília (DF), 2006. 148 p.

18. BRASIL. Ministério do Meio Ambiente. [Internet]. Brasília – DF; c – 2018 [citado 2018

Mai 4]. Disponível em: <http://www.mma.gov.br/biomas/cerrado>.

19. BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária [Internet]. Brasília – DF: EMBRAPA; c – 2018 [citado 2018 Mai 4]. Disponível em: <https://www.embrapa.br/contando-ciencia/bioma-cerrado>.

20. BRASIL. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [Internet]. Brasília – DF: IBGE; c – 2018 [citado 2018 Mai 4]. Disponível em: <https://brasilemsintese.ibge.gov.br/territorio.html>.

21. BRASIL. Ministério do Meio Ambiente. Instituto Chico Mendes de Conservação da Biodiversidade [Internet]. Brasília – DF: ICMBio; c – 2018 [citado 2018 Mai 4]. Disponível em: <http://www.icmbio.gov.br/portal/unidadesdeconservacao/biomas-brasileiros/cerrado>.

22. Gottlieb, O. R. & Borin, M. R. M. B. 1994. *The diversity of plants. Where is it? Why is it there? What will it become?* Anais da Academia Brasileira de Ciências 66 (Supl. 1 - Parte I): 205-210.

23. BRASIL. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [Internet]. Brasília – DF: IBGE; c – 2018 [citado 2018 Mai 4]. Disponível em: <https://ww2.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/21052004biomashtml.shtm>.

24. Cushnie TPT, Cushnie B, Lamb AJ. *Alkaloids: An overview of their antibacterial, antibiotic-enhancing and antivirulence activities*. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. Elsevier B.V.; 2014;44(5):377–86. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.06.001>.

25. Bonifácio BV, Silva PB, Ramos MA, Negri KM, Bauab TM, Chorilli M. *Nanotechnology-based drug delivery systems and herbal medicines: a review*. *Int J Nanomedicine*. 2014;9:1-15. doi: 10.2147/IJN.S52634. Review. PubMed PMID: 24363556; PubMed Central PMCID: PMC3862741.

26. D. Caneppele , P. C. Vieira , E. L. Dall'oglio , L. E. da Silva & P. T. Sousa Jr. *Unequivocal NMR assignments: O -methoxy-methyl esters derivatives of acid chromanones from Calophyllum brasiliense CAMB. (Guanandi)*. [Internet] Natural Product Research: Formerly Natural Product Letters. 2008 Jul [citado em 10 Jul 2018]; 22:10, 846-853. doi: 10.1080/14786410701582282

27. Smith SM, O'Morain C, McNamara D. Antimicrobial susceptibility testing for *Helicobacter pylori* in times of increasing antibiotic resistance. *World Journal of Gastroenterology* : WJG. 2014;20(29):9912-9921. doi:10.3748/wjg.v20.i29.9912.

28. Ecclissato C, Marchioretto MAM, Mendonça S, Godoy APO, Guersoni RA, Deguer M, et al. *Increased primary resistance to recommended antibiotics negatively affects Helicobacter pylori eradication*. *Helicobacter*. 2002;7(1):53–9. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1523-5378.2002.00056.x>.

29. Muñoz V, Sauvain M, Bourdy G, Callapa J, Bergeron S, Rojas I, Bravo JA, Balderrama L, Ortiz B, Gimenez A, Deharo E. A search for natural bioactive compounds in Bolivia through a multidisciplinary approach. Part I. Evaluation of the antimalarial activity of plants used by the Chacobo Indians. [Internet] J Ethnopharmacol. 2000 Fev [citado em 30 Jul 2018];69(2):127-37. PubMed PMID: 10687869. doi: [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(99\)00148-8](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(99)00148-8).

30. Santos R de Cássia dos. Avaliação dos mecanismos de ação antiulcerogênica e anti-diarréica dos extratos e partições obtidos a partir das folhas de *Byrsonima intermedia* A. Juss (*Malpighiaceae*) [Tese]. [Botucatu – São Paulo]: Universidade Estadual Paulista, Instituto de Biociências de Botucatu; 2012. 185 f.

31. Bonamin F, Moraes TM, Kushima H, Silva MA, Rozza AL, Pellizzon CH, Bauab TM, Rocha LR, Vilegas W, Hiruma-Lima CA. *Can a Strychnos species be used as antiulcer agent?*

Ulcer healing action from alkaloid fraction of Strychnos pseudoquina St. Hil. (Loganiaceae). [Internet] *J Ethnopharmacol*. 2011 Oct [citado em 10 mai 2018];31;138(1):47-52. doi: 10.1016/j.jep.2011.08.020. PubMed PMID: 21959182.

32. Kushima H, Nishijima CM, Rodrigues CM, Rinaldo D, Sassá MF, Bauab TM, et al. *Davilla elliptica* and *Davilla nitida*: *Gastroprotective, anti-inflammatory immunomodulatory and anti-Helicobacter pylori* action. [Internet] *J Ethnopharmacol*. 2009 Jun;123(3):430-8. doi: 10.1016/j.jep.2009.03.031.

33. Périco LL, Heredia-Vieira SC, Beserra FP, de Cássia Dos Santos R, Weiss MB, Resende FA, Dos Santos Ramos MA, Bonifácio BV, Bauab TM, Varanda EA, de Gobbi JL, da Rocha LR, Vilegas W, Hiruma-Lima CA. *Does the gastroprotective action of a medicinal plant ensure healing effects? An integrative study of the biological effects of Serjania marginata Casar. (Sapindaceae) in rats*. *J Ethnopharmacol*. 2015 Aug 22;172:312-24. doi: 10.1016/j.jep.2015.06.025.

34. Mazzolin LP, Nasser AL, Moraes TM, Santos RC, Nishijima CM, Santos FV, Varanda EA, Bauab TM, da Rocha LR, Di Stasi LC, Vilegas W, Hiruma-Lima CA. *Qualea parviflora Mart.: an integrative study to validate the gastroprotective, antidiarrheal, antihemorrhagic and mutagenic action*. *J Ethnopharmacol*. 2010 Feb 3;127(2):508-14. doi: 10.1016/j.jep.2009.10.005. PubMed PMID: 19833186.

35. P. Lima, T.R. Calvo, E.F. Silva, C.H. Pellizzon, W. Vilegas, A.R.M.S. Brito, T.M. Bauab, and C.A. Hiruma-Lima. *Brazilian Medicinal Plant Acts on Prostaglandin Level and Helicobacter pylori*. *Journal of Medicinal Food*. Dec 2008. doi: <http://doi.org/10.1089/jmf.2007.0676>.

36. Souza M do Carmo. Triagem da atividade anti-*helicobacter pylori* in vitro de plantas medicinais do cerrado mato-grossense e atividade anti-*helicobacter pylori* in vivo do extrato hidroetanólico e fração diclorometânica (dcm2) de *Calophyllum brasiliense camb* [dissertação]. [Cuiabá – MT]: Universidade Federal de Mato Grosso; 2008. 122 f.

37. Nogueira GL. Avaliação do potencial antimicrobiano de *Pouteria spp.* e de triterpenos quinonametídeos com enfoque no *Helicobacter pylori* [tese]. [Araraquara –SP]: Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho; 2012. 107 f.








38. Spósito L. Caracterização biológica e prospecção terapêutica de *Casearia sylvestris Swartz* não incorporada e incorporada em sistema nanoestruturado na atividade anti-*Helicobacter pylori* [dissertação]. [Araraquara–SP]: Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho; 2017. 96 f.

39. Pinheiro MS. Avaliação da atividade antimicrobiana e citoprotetora gástrica dos extratos de mangaba, caju e própolis vermelha [dissertação]. [Aracaju]: Universidade Tiradentes; 2009. 72 f.

40. Neto AV. Avaliação da atividade antiúlcera e segurança de uso de *Passiflora setacea DC* (Passifloraceae) e *Passiflora tenuifila Kilip* (Passifloraceae) [dissertação]. [São Paulo]: Universidade de São Paulo; 2015. 162 f.




41. Loureiro RM. Atividade anti-*Helicobacter pylori* de extratos hidroetanólicos de caule e folhas de *Astronium fraxinifolium* e *Astronium graveolens* [trabalho de conclusão de curso]. [Araraquara –SP]: Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho; 2014. 39 f.

ANEXO – CATÁLOGO DE PLANTAS DO CERRADO COM AÇÃO ANTIMICROBIANA EM *Helicobacter pylori*

<p><i>Byrsonima intermedia</i> A. Juss (Malpighiaceae)/ Murici-verdadeiro</p>  <p>http://chaves.rcpol.org.br/profile/species/eco/eco:pt-BR:Byrsonima%20intermedia.</p>	<p><i>Strychnos pseudoquina</i> A. St. Hil. (Loganiaceae)/ Quina ou Quina branca</p>  <p>Bonamim et. al., 2011 ⁽³¹⁾</p>	<p><i>Davilla elliptica</i>/Lixeirinha</p>  <p>https://timblindim.wordpress.com/2010/11/10/davilla-elliptica/</p>
<p><i>Davilla nitida</i>/Sambaibinha ou cipó-de-fogo</p>  <p>http://www.discoverlife.org/mp/20q?search=Davilla+nitida&guide=PA_BCI_Plantae_leaf</p>	<p><i>Serjania marginata</i> (Sapindaceae)/ Cipó-uva ou cipó-timbó</p>  <p><i>Serjania</i> sp.</p> <p>http://www.ufrgs.br/fitoecologia/florars/open_sp.php?img=7992</p>	<p><i>Qualea parviflora</i> Mart (Vochysiaceae)/ pau-terra-de-flor-miudinha e pauterra-mirim</p>  <p>http://www.ib.usp.br/botanica/serradocipo/angiosperma/23-vochysiaceae/190-qualea-parviflora-mart.html</p>
<p><i>Calophyllum brasiliense</i> camb./ guanandi, guandi, mangue, galandim, gualambi, guanandi-carvalho, guandi-carvalho, guanandi-cedro, guarandi, gulande-carvalho, jacareúba, landim, olandi, olandim, pau-de-mangue</p>  <p>http://www.ufrgs.br/fitoecologia/florars/index.php?pag=result_avanc.php</p>		<p>Pouteria torta/ abiu-piloso, curriola, grão-de-galo, pêssego-do-mato, guapeba, guapeva e aça.</p>  <p>https://sites.unicentro.br/wp/manejo florestal/6550-2/</p>

Pouteria ramiflora/ abiu do-cerrado, bacupari liso, curriola, fruta-de-veado, grão-de-galo, massaranduba, gunjara, mandapuca e pitomba-de-leite.	Casearia sylvestris Swartz/guaça-tonga ou erva-de-bugre.	Hancornia speciosa Gomes/Mangaba ou mangabeira.
		
Nogueira, 2012 ⁽³⁷⁾	Spósito, 2017 ⁽³⁸⁾	(http://www.arvoresdobiomacerrado.com.br/site/2017/04/26/hancornia-speciosa-gomes-var-pubescens-n-es-mart-muell-arg/)

<i>Anacardium occidentale</i> L./ Cajueiro, caju-manso.	<i>Alchornea triplinervia</i> (Spreng.) M.Arg./ Tapiá, tapiá-guaçu, tinteiro.	<i>Passiflora tenuifila</i> Killip/Maracujá
		
http://conhecendo-acaatinga.blogspot.com/2010/07/anacardium-occidentale-l.html .	http://www.ufrgs.br/fitoecologia/floras/open_sp.php?img=885	http://www.ufrgs.br/fitoecologia/floras/index.php?pag=result_avanc.php

<i>Passiflora setacea</i> D.C./ Maracujá-do-sono	<i>Astronium graveolens</i> Jacq./ Gibatão, Gonçalves, Gonçalves-alves, gonçaleiro e arocira	<i>Astronium fraxinifolium</i> / Gonçalves, Gonçalves-alves, gonçaleiro
		 A B C D
https://www.embrapa.br/busca-de-publicacoes/-/publicacao/1077329/conservacao-pos-colheita-de-frutos-de-passiflora-setacea-de-submetidos-a-diferentes-sanitizantes-e-temperaturas-de-armazenamento .	http://www.arvoresdobiomacerrado.com.br/site/2017/03/28/astronium-graveolens-jacq/	http://www.arvoresdobiomacerrado.com.br/site/2017/03/28/astronium-fraxinifolium-schott-ex-spreng/

GUIA DE ENSAIOS DE QUALIDADE PARA FÓRMULAS EXTEMPORÂNEAS ORAIS

Autores: Ingrid Garcia de Santana, Ieda Maria Sapateiro Torres.

Universidade Federal de Goiás, Faculdade de Farmácia.
E-mail para correspondência: ingridgarcias@gmail.com

O propósito deste capítulo é fornecer orientações sobre a aplicação de ensaios de qualidade para fórmulas extemporâneas orais como parte das Boas Práticas de Manipulação. A manipulação é uma prática farmacêutica tradicional, essencial no fornecimento de medicamentos e de cuidados em saúde. As fórmulas extemporâneas, ou de curto prazo de uso, são fundamentais no sentido de possibilitarem a administração adequada de medicamentos a grupos com necessidades específicas. Este capítulo fornece informações gerais sobre a avaliação da qualidade físico-química e microbiológica destas preparações, incluindo orientações acerca da estabilidade e controle dos processos. O conteúdo está disponibilizado na forma de um guia didático onde se podem encontrar referências, parâmetros e especificações que possibilitem a implementação do controle de qualidade das fórmulas extemporâneas orais. Com este guia de ensaios espera-se contribuir com as Boas Práticas de Manipulação, o desenvolvimento da cultura de qualidade no setor magistral e o fornecimento de medicamentos magistrais seguros e eficazes. **Palavras-chave:** Manipulação. Fórmulas extemporâneas. Controle de qualidade.



A enfermeira da UTI pediátrica de um hospital recebe as prescrições de um médico que acabara de realizar uma gastrostomia¹⁵ em um bebê. O médico lhe receitara Omeprazol (disponível em cápsulas e pó para injetável). A forma injetável tem um custo maior e estabilidade de poucas horas. Ela procura o farmacêutico responsável pela distribuição de medicamentos e lhe apresenta a demanda.

A apresentação do fármaco na forma líquida não existe. O farmacêutico sabe que uma adaptação de forma farmacêutica poderia gerar um medicamento ineficaz e inseguro. Ele decide solicitar a manipulação do fármaco na forma líquida e na dosagem apropriada.

A farmacêutica magistral consulta a literatura e percebe que é possível atender a demanda. Durante a manipulação da fórmula se depara com algumas dificuldades técnicas, como a instabilidade do fármaco a pH baixo. Alguns questionamentos surgem: o fármaco conseguirá se manter estável pelo tempo indicado? Os excipientes são compatíveis com o fármaco e capazes de protegê-lo da degradação? O sabor e odor da formulação permanecerão agradáveis até o final do tratamento?

Embora tenha resolvido o problema da dosagem e da administração, a fórmula manipulada apresentada no exemplo precisa ser eficaz e segura, e a melhor forma de se avaliar esses parâmetros é submetê-la a ensaios de qualidade. Esta é a proposta deste capítulo, apresentar um guia de ensaios de qualidade para fórmulas extemporâneas orais.

15 Gastrostomia percutânea: procedimento no qual uma sonda é passada ao estômago através da parede do abdômen. Permite a introdução de alimentos e medicamentos diretamente no estômago, sem passar pela boca e esôfago.¹

INTRODUÇÃO

Fórmulas extemporâneas ou magistrais são preparações obtidas a partir da incorporação de princípios ativos puros ou derivados da modificação de formas farmacêuticas existentes, a outros ingredientes conhecidos como excipientes, através de técnicas de manipulação tradicionais, com a finalidade de possibilitar a administração de medicamentos a pacientes com necessidades específicas, quando não há dose ou forma farmacêutica apropriada disponível comercialmente.²⁻⁴ A maior parte das fórmulas extemporâneas são manipuladas na forma líquida (soluções ou suspensões), mas também podem ser disponibilizadas na forma de cápsulas, pós, colírios, supositórios, emulsões, cremes, sprays nasais, entre outros.⁵

Algumas características diferenciam os medicamentos manipulados dos industrializados, como a estreita relação entre prescritor, farmacêutico e paciente, a quantidade suficiente de medicamento dispensado em atendimento à prescrição e a personalização da fórmula farmacêutica em atendimento às necessidades específicas do paciente.⁶

Pacientes pediátricos e neonatos estão entre os mais favorecidos com fórmulas extemporâneas orais, porém não são os únicos. Adultos e idosos com dificuldade de deglutição, pacientes com câncer gástrico ou de cabeça e pescoço, pacientes com deficiência no desenvolvimento mental e pacientes que fazem uso de sondas nasogástricas ou tubos de gastrostomia também são beneficiados.^{7,8}

O farmacêutico é o profissional habilitado a preparar fórmulas extemporâneas com a finalidade de suprir a prescrição de medicamentos não produzidos pela indústria farmacêutica. Essa indisponibilidade deve-se muitas vezes a baixa demanda, que não provoca o interesse comercial da fabricação, ou por razões técnicas, como a instabilidade de muitos fármacos em meio aquoso, que dificulta o fornecimento de medicamentos na forma líquida.⁹ Mas o papel do farmacêutico neste contexto não se limita a prover medicamentos indisponíveis, ele deve ser capaz de fornecer fórmulas seguras, eficazes e bem toleradas, considerando as Boas Práticas de Manipulação e o conhecimento das características físico-químicas e biológicas dos princípios ativos e excipientes da formulação.¹⁰

Embora solucionem os problemas da indisponibilidade, da dosagem e administração de medicamentos, as fórmulas extemporâneas muitas vezes não têm sua qualidade e efetividade avaliadas. O monitoramento das características de segurança, estabilidade e eficácia são necessários para assegurar o sucesso do tratamento medicamentoso. A avaliação da qualidade auxilia na determinação do prazo de uso, das condições de armazenamento, além de fornecer ao formulador dados que auxiliam no ajuste dos parâmetros da formulação.¹¹ Neste capítulo serão descritos os principais ensaios para a avaliação da qualidade das fórmulas extemporâneas orais, além de uma abordagem sobre as Boas Práticas de Manipulação, estabilidade, determinação do prazo de uso e rotulagem.

Metodologia

Para elaboração do guia foram selecionados os compêndios oficiais (Farmacopeias) que apresentam capítulos e monografias abrangentes ao tema estudado. A Farmacopeia Brasileira e o Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira foram incluídos. A Farmacopeia Internacional, que apresenta a harmonização dos principais compêndios mundiais e é reconhecida por todos os membros da Organização Mundial da Saúde (OMS) também foi selecionada. As referências de qualidade (especificações, parâmetros e metodologias) foram baseadas nas informações disponíveis nesses compêndios. No quadro 1 está disposta a relação da literatura oficial selecionada e as referências de qualidade utilizadas na elaboração do Guia.

Compêndio	Referências de Qualidade
Farmacopeia Americana <i>United States Pharmacopeia</i> ⁶	<795> <i>Pharmaceutical compounding of non-sterile preparation</i> (capítulo 795)
Farmacopeia Brasileira ¹²	Métodos Gerais de Análise
Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira ¹³	Métodos Gerais - Determinação de peso em cápsulas magistrais; Boas Práticas de Manipulação; Considerações sobre Estabilidade de Produtos Farmacêuticos.
Farmacopeia Britânica ¹⁴ <i>British Pharmacopoeia</i>	<i>Unlicensed Medicines</i> (capítulo suplementar V – SC V); <i>Storage and Stability of Unlicensed Medicines</i> (SC V C.).

Compêndio	Referências de Qualidade
Farmacopeia Internacional ¹⁵ <i>International Pharmacopoeia</i>	<i>Methods of Analysis;</i> <i>Supplementary information</i>

Quadro 1. Literatura oficial e referências de qualidade utilizadas na elaboração do Guia

Fonte: Elaborado pelos autores

GUIA DE ENSAIOS DE QUALIDADE PARA FÓRMULAS EXTEMPORÂNEAS ORAIS

BOAS PRÁTICAS DE MANIPULAÇÃO

O farmacêutico magistral é responsável pela qualidade dos medicamentos que formula, produz e dispensa. A qualidade desses medicamentos depende de diversos fatores, que juntos compõem as Boas Práticas de Manipulação. Dentre esses fatores, deve-se atentar ao cumprimento de, no mínimo, os seguintes princípios apresentados no quadro a seguir^{6,13}:



Boas Práticas de Manipulação	Desenvolvimento da competência técnica e qualificação profissional;
	O controle dos insumos, equipamentos, instrumentos e processos utilizados;
	A adequação das instalações ao processo de manipulação;
	A correta embalagem e rotulagem dos medicamentos manipulados;
	A avaliação e determinação do prazo de uso, baseados em evidências científicas ou em estudos conduzidos durante o processo de formulação;
	A documentação de todos os procedimentos, materiais e recursos empregados.

Quadro 2. Princípios de Boas Práticas de Manipulação

Fonte: elaborado pelos autores

CRITÉRIOS DE ESTABILIDADE E DETERMINAÇÃO DO PRAZO DE USO

A estabilidade de medicamentos extemporâneos orais depende de diversos fatores, como o processo de obtenção, as propriedades dos princípios ativos e excipientes, o tipo de forma farmacêutica (sólida ou líquida), o tipo do material de embalagem, entre outras. Deve-se evitar formulações e processos que resultem em medicamentos ineficazes ou potencialmente tóxicos, o que pode ser conseguido através do conhecimento das reações químicas pelas quais os fármacos degradam. Há que se considerar os diferentes tipos de estabilidade, dentre os quais se destacam:^{6,13,14}

- **Estabilidade Química:** o teor de cada fármaco da formulação deve se manter dentro dos limites especificados. Geralmente, o limite aceito de degradação química do fármaco é de, no máximo, 10% (no caso de produtos de degradação identificados e seus efeitos conhecidos);
- **Estabilidade Física:** a aparência, odor e sabor, a uniformidade do conteúdo, taxa de dissolução, ressuspensão e viscosidade das formulações devem ser mantidas. Alterações como formação de precipitado, separação de fases, mudança na cor e odor, reduzem o tempo de uso;
- **Estabilidade Microbiológica:** a resistência ao crescimento microbiano ou a esterilidade deve se manter dentro do requisito especificado. O conservante, quando adicionado, deve manter sua eficácia conforme especificações.

Para se atribuir prazo de uso a uma fórmula extemporânea deve-se considerar a natureza química do fármaco, seu mecanismo de degradação, a duração do tratamento, as condições de armazenamento e o tipo de embalagem utilizado. O prazo de uso deverá ser estabelecido de acordo com o julgamento do formulador e baseado em dados da literatura científica. Para aqueles casos em que não há nenhum tipo de informação sobre estabilidade aplicável à formulação, a Farmacopeia Americana recomenda adotar os critérios apresentados no quadro 3.

Fórmulas sólidas e Líquidos não aquosos	<u>Quando o produto industrializado é a fonte do ativo:</u> não mais que 25% do tempo restante para a expiração do produto, ou 6 meses, o que vier primeiro; <u>Quando a matéria-prima pura é a fonte do ativo:</u> não mais que 6 meses.
Fórmulas líquidas aquosas	Não mais que 14 dias, quando armazenadas sob refrigeração, entre 2° e 8° C.
Todas as outras formulações	Não mais que o tempo de duração do tratamento, ou 30 dias, o que acontecer primeiro.

Quadro 3. Prazo de uso máximo para fórmulas extemporâneas não estéreis⁶

Fonte: elaborado pelos autores

ROTULAGEM

Algumas informações são consideradas críticas para o uso seguro das fórmulas extemporâneas. Essas informações devem estar bem localizadas no rótulo, de modo a facilitar o uso e prevenir erros, são elas: nome do(s) ativo(s), forma farmacêutica, concentração, via de administração, dosagem e advertências.¹⁴

Saiba mais sobre estabilidade de medicamentos em:
http://www.pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0_c1191.html

ENSAIOS DE QUALIDADE

ENSAIOS ORGANOLÉPTICOS^{12,15}

Fornecem parâmetros que possibilitam avaliar a estabilidade física da formulação, relacionados aos órgãos dos sentidos. O objetivo é verificar alterações como turvação, precipitação, mudança de cor e odor, entre outras. Deve-se determinar as características padrão da fórmula para fins de comparação e acompanhar a estabilidade física da fórmula pelo prazo de uso do medicamento. O painel a seguir apresenta os ensaios organolépticos aplicáveis ao controle de qualidade de fórmulas extemporâneas orais:

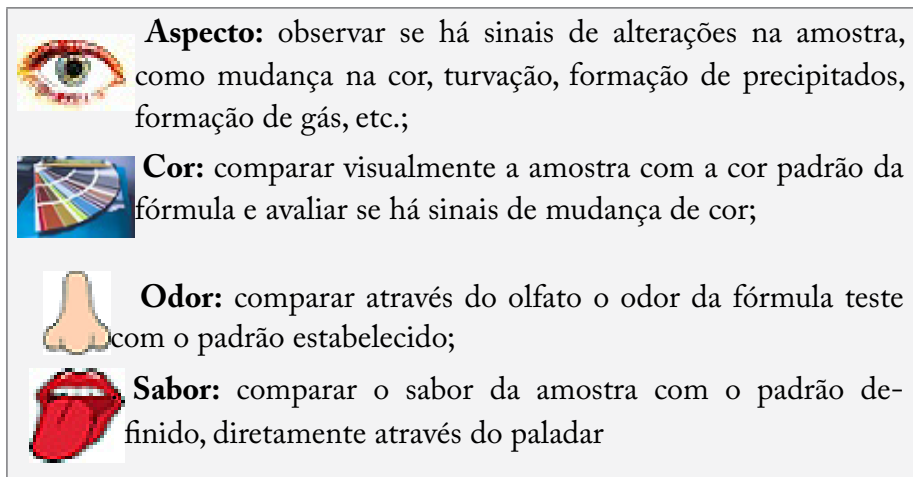


Figura 1. Pannel de ensaios organolépticos

Fonte: elaborado pelos autores

CRITÉRIO DE AVALIAÇÃO

Após a avaliação comparativa, a fórmula teste deve estar em conformidade com as especificações adotadas para a fórmula padrão (referência), previamente estabelecida.

ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS^{12,15}

São operações que possibilitam avaliar uma ou mais características de um produto, processo ou serviço, executadas de acordo com procedimentos específicos. Os ensaios usualmente aplicados a fórmulas orais são brevemente descritos a seguir.

- **Determinação de pH:** após a calibração do eletrodo com soluções tampão de referência, lavar o eletrodo com água destilada, enxugá-lo e imergi-lo na solução amostra. Para amostras que precisam de diluição, utilizar água destilada isenta de CO₂. Realizar três leituras sucessivas, que não deverão variar mais do que 0,05 de unidade. Os resultados das medições devem ser comparados com a especificação adotada para a fórmula;

- **Determinação da Viscosidade:** a viscosidade da fórmula pode ser determinada por diferentes metodologias. A depender da fórmula analisada, poderá ser utilizado o método do viscosímetro rotativo, de orifício ou capilar. O controle de temperatura da amostra é imprescindível devido à sua influência sobre o resultado. Para informações complementares sobre este ensaio, consulte a literatura recomendada no item 5 deste capítulo;
- **Determinação da Densidade:** pesar um picnômetro limpo e seco e anotar o peso (m_o). Preenchê-lo com água purificada, secá-lo e pesar novamente, anotando o peso (m_1). Encher novamente o picnômetro, limpo e seco, com a fórmula líquida, certificando-se da ausência de bolhas. Secar e pesar novamente o picnômetro, anotando o peso (m_2). Calcular a densidade (d) através da fórmula $d = (m_2 - m_o) / (m_1 - m_o)$. A densidade também pode ser determinada através de um densímetro digital previamente calibrado;
- **Limpidez de Líquidos (aplicável a soluções):** introduzir em tubos de vidro incolor e transparente, o líquido em análise e a solução de referência separadamente. Avaliar a limpidez (transparência) da amostra por inspeção visual, através de luz visível difusa e contra fundo preto para a observação. O líquido é considerado límpido quando sua transparência corresponde à da água ou solvente utilizado.



Fonte: dixabav.com

ENSAIOS APLICÁVEIS A MEDICAMENTOS^{12, 13, 15}

- **Desintegração de cápsulas duras:** permite verificar se as cápsulas se desintegram dentro de um limite de tempo es-

tabelecido, já que a desintegração da cápsula afeta diretamente a absorção, biodisponibilidade e ação farmacológica. O teste deve ser executado em aparelho específico, denominado desintegrador, sob condições experimentais controladas, utilizando água mantida a $37 \pm 1^\circ\text{C}$ como líquido de imersão. Após 45 minutos, as cápsulas devem estar completamente desintegradas ou restando apenas fragmentos insolúveis de consistência mole;

- **Dissolução de princípio ativo:** permite determinar a quantidade de princípio ativo dissolvido no meio de dissolução, possibilitando a obtenção de informações sobre a liberação do fármaco a partir da forma farmacêutica. Este ensaio aplica-se a formas farmacêuticas sólidas (cápsulas e comprimidos) e líquidas (suspensões). O teste deve ser executado em aparelho específico, conhecido como dissolutor, sob condições experimentais controladas, utilizando um meio de dissolução apropriado a temperatura de $37 \pm 1^\circ\text{C}$. Alíquotas são retiradas e filtradas e a quantificação é feita através de técnicas adequadas à análise do produto. Cada unidade testada deve apresentar a quantidade dissolvida de fármaco (Q) estabelecida, maior ou igual a $Q + 5\%$;
- **Doseamento de princípio ativo:** utiliza-se diversos testes físico-químicos para determinar a quantidade de fármaco presente na fórmula extemporânea. Os testes mais comumente utilizados são titulação, espectrofotometria UV e cromatografia líquida de alta eficiência. As formulações devem ser preparadas para assegurar que as fórmulas contenham, no mínimo 90,0%, e no máximo 110,0% da quantidade rotulada de princípio ativo;
- **Determinação de Peso em Cápsulas duras:** este teste permite verificar se as unidades manipuladas apresentam uniformidade de peso. Deve-se pesar individualmente 10 cápsulas manipuladas e determinar o peso médio em gra-

mas, através da fórmula $P_{\text{Médio}} = \frac{P_{\text{Cáps. 1}} + \dots + P_{\text{Cáps. 10}}}{10}$. O limite aceito é de $\pm 10,0\%$ para cápsulas duras com menos que 300 mg de peso, e $\pm 7,5\%$ para cápsulas com 300 mg ou mais. O desvio padrão relativo (DPR) não deve ser maior que 4%.



Saiba mais sobre os ensaios de qualidade:

<http://portal.anvisa.gov.br/farmacopeias-virtuais>

<http://apps.who.int/phint/en/p/docf/>

Ensaio Microbiológico^{12,15}

São testes que possibilitam verificar a contaminação microbiana da fórmula. Este tipo de contaminação pode acarretar alterações nas propriedades físicas e químicas do produto, além de configurar risco de infecção para o usuário. Os ensaios microbiológicos aplicáveis a fórmulas extemporâneas orais são descritos a seguir:

- **Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos:** permite determinar o número total de bactérias mesófilas e fungos. Este teste consiste na contagem da população de microrganismos que apresentam crescimento visível, em até 5 dias, em Ágar caseína-soja a $32,5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ e em até 7 dias, em Ágar Sabouraud-dextrose a $22,5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2,5\text{ }^{\circ}\text{C}$; 
- **Pesquisa de micro-organismos patogênicos:** possibilita verificar a presença ou a ausência de microrganismos específicos em meios seletivos. Os procedimentos experimentais incluem etapas de pré-enriquecimento para garantir a recuperação dos microrganismos patogênicos, se presentes no produto. 



DISCUSSÃO

O uso de fórmulas extemporâneas é uma prática comum no mundo inteiro. Nas últimas décadas muitos trabalhos foram desenvolvidos na expectativa de se avaliar o padrão de manipulação de fórmulas extemporâneas, como o de Crawford, Dombrowski¹⁶ em 1991, e o de Treadway, Cradock, Leff¹⁷, em 2007. Ambos utilizaram questionários enviados a farmacêuticos magistrais de farmácias e hospitais americanos a fim de coletar informações sobre o conhecimento da prática, procedimentos, informações sobre estabilidade, armazenamento, prazo de uso, dose, via de administração, entre outros. Os resultados apontaram uma heterogeneidade de processos, técnicas, formulações e destacaram a necessidade de informações como a estabilidade de fármacos.

Rusho¹⁸, em 1996, já advertia que, o fato de um fármaco poder ser manipulado para atender a uma necessidade específica não assegura que a fórmula extemporânea seja eficaz. Muitas fórmulas podem não ter estabilidade e biodisponibilidade aceitáveis e a maioria dos farmacêuticos magistrais não submetem as fórmulas extemporâneas à avaliação da qualidade, devido a necessidade de expertise e equipamentos e também a falta de uma política que incentive a prática. Mas a avaliação da qualidade de fórmulas extemporâneas muitas vezes pode ser iniciada através de testes simples, como os ensaios organolépticos e físico-químicos, através do acompanhamento de alterações físicas, no pH, viscosidade, limpidez e peso das fórmulas, como visto no guia apresentado.

Os relatos de Romano, Dihn¹⁹ e os de Farooqi et al.²⁰ alertam para a necessidade do controle de qualidade de fórmulas extemporâneas. Em seus trabalhos eles relatam dois casos de intoxicação de crianças de até 5 anos de idade depois da administração da suspensão manipulada de Cloridrato de Clonidina, um fármaco anti-hipertensivo, de baixo índice terapêutico, mas que possui ação sedativa e analgésica em crianças. No caso relatado por Romano e Dihn, o doseamento de princípio ativo da suspensão manipulada apresentou um teor cerca de 1000 vezes maior que o prescrito, comprovando o erro no processo magistral, no qual a quantidade em microgramas foi substituída por miligramas. Tal erro poderia

ter sido evitado pela adoção de Boas Práticas, como a checagem dupla da pesagem, conferência de cálculos, treinamentos contínuos e o monitoramento do processo através de análises periódicas do teor das fórmulas. No caso apresentado por Farooqi et al., o erro foi atribuído à forma de dosagem, já que a quantidade da fórmula manipulada para 30 dias foi utilizada em apenas 19 dias, o que demonstra a necessidade da íntima relação entre prescritor, farmacêutico, paciente e cuidador na transmissão das orientações e cuidados acerca do uso de fórmulas extemporâneas.

Outro fator importante é a contaminação microbiológica de medicamentos magistrais orais, que repercute em diferentes níveis de estabilidade, tanto física quanto química. O crescimento microbiológico pode acarretar em alterações físicas e organolépticas, como turvação, liberação de gás, odor e sabor desagradáveis. O aumento da população microbiana e seus metabólitos podem gerar alterações químicas e provocar mudanças na solubilidade do fármaco, no pH da fórmula, podendo também levar a biotransformação ou inativação do fármaco.²¹ Um estudo que avaliou a eficácia dos conservantes (hidroxibenzoatos) de diferentes veículos suspensores de fórmulas extemporâneas, observou que em diluições maiores que 1:1, os sistemas conservantes falhavam nos testes microbiológicos farmacopeicos.²¹ Pelo exposto, percebe-se a importância dos ensaios microbiológicos, tanto das matérias-primas, da água utilizada, dos veículos, quanto da fórmula final. A adoção de um protocolo de análises microbiológicas periódicas pode contribuir com a eficácia das fórmulas extemporâneas magistrais e auxiliar no monitoramento dos processos de limpeza, sanitização e desinfecção.

Em conclusão, é possível perceber a necessidade do desenvolvimento da cultura do controle de qualidade de fórmulas extemporâneas. Na maior parte das vezes, o uso dessas preparações é necessário no tratamento de crianças e neonatos, um público que ainda carece de medicamentos com dosagens apropriadas e fármacos específicos para suas demandas, justamente os mais sensíveis à falta de qualidade ou erros de preparo de fórmulas magistrais. Como apresentado no guia de qualidade proposto, muitos ensaios são fáceis e simples de serem executados, utilizando equipamentos e instrumentos disponíveis em farmácias

magistrais, e que fornecem importantes parâmetros acerca da estabilidade e eficácia das formulações. Os ensaios mais complexos poderiam ser realizados por laboratórios analíticos terceirizados, como parte de um programa de monitoramento da qualidade de fórmulas extemporâneas, e cujos resultados podem ser utilizados no ajuste das formulações. Podemos inferir ainda a necessidade do estabelecimento de legislações que impulsionem a prática do controle de qualidade das preparações e dos processos.

LITERATURA RECOMENDADA

Handbook of Extemporaneous Formulations: a guide to pharmaceutical compounding.

- Jackson M, Lowey A. London: Pharmaceutical Press; 2010.

Trissel's Stability of Compounded Formulations.

- Trissel LA. 3a ed. Washington DC: American Pharmacists Association (Apha); 2005.

Controle Físico-Químico de Qualidade de Medicamentos.

- Gil ES. 3a ed. São Paulo: Pharmabooks; 2010.

Controle Biológico de Qualidade de Produtos Farmacêuticos, Correlatos e Cosméticos.

- Pinto TJA, Kaneko TM, Pinto AF. 4a ed. Barueri: Manole; 2015.

International Journal of Pharmaceutical Compounding

- www.ijpc.com

REFERÊNCIAS

12. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopeia Brasileira. 5a ed. Vol. 1. Brasília; 2010.
13. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Formulário Nacional Da Farmacopeia Brasileira. 2a ed. Brasília: Anvisa; 2012.
2. Brion F, Nunn AJ, Rieutord A. Extemporaneous (Magistral) Preparation of Oral Medicines for Children in European Hospitals. *Acta Paediatr*. 2003;92:486–90.
14. British Pharmacopoeia 2013 [CD ROM]. British pharmacopoeia volume V. Supplementary chapters. Version 17.0. London (UK):TSO;c2012.
16. Crawford SY, Dombrowski SR. Extemporaneous compounding activities and the associated informational needs of pharmacists. *Am J Hosp Pharm*. 1991;48(6):1205-10.
9. Dawson LM, Nahata MC. Guidelines for Compounding Oral Medications for Pediatric Patients. *J Pharm Technol*. [Internet]. 1991 [citado em 4 jun. 2018];7(October):168–75. Dispo-

nível em: <http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/875512259100700507>.

3. Eileen Kairuz T, Gargiulo D, Bunt C, Garg S. Quality, Safety and Efficacy in the 'Off-Label' Use of Medicines. *Curr Drug Saf* [Internet]. 2007 [citado em 4 jun. 2018];2(1):89–95. Disponível em: <http://espace.library.uq.edu.au/view/UQ:163604>.

4. Ernest TB, Craig J, Nunn AJ, Salunke S, Tuleu C, Breitreutz J, et al. Preparation of medicines for children - A hierarchy of classification. *Int J Pharm*. 2012;435(2):124–30.

5. Falconer JR, Steadman KJ. Extemporaneously compounded medicines. *Aust Prescr* [Internet]. 2017[citado em 4 jun. 2018];40(1):5–8. Disponível em: <https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/extemporaneously-compounded-medicines>.

21. Ghulam A, Keen K, Tuleu C, Wong IC, Long PF. Poor preservation efficacy versus quality and safety of pediatric extemporaneous liquids. *Ann Pharmacother*. 2007;41(5):857–60.

7. Kairuz T, Chhim S, Hasan F, Kumar K, Lal A, Patel R, et al. Extemporaneous compounding in a sample of New Zealand hospitals: a retrospective survey. *N Z Med J* [Internet]. 2007 [citado em 4 jun. 2018];120(1251):2–7. Disponível em: <http://www.nzma.org.nz/journal/120-1251/2466/%0APage>.

8. Lam MSH. Extemporaneous compounding of oral liquid dosage formulations and alternative drug delivery methods for anticancer drugs. *Pharmacotherapy*. 2011;31(2):164–92.

1. Mello GF de S e, Mansur GR, organizadores. *Gastrostomia endoscópica percutânea: técnicas e aplicações*. Rio de Janeiro: Editora Rubio; 2012.

10. Nahata MC, Allen Jr LV. Extemporaneous Drug Formulations. *Clin Ther*. 2008;30(11):2112–9. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149291808004141>.

19. Romano MJ, Dinh A. A 1000-Fold Overdose of Clonidine Caused by a Compounding Error in a 5-Year-Old Child With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Pediatrics* [Internet]. 2001 [citado em 05 de jun. 2018]. Aug;108(2):471–2. Disponível em: <http://pediatrics.aappublications.org/content/108/2/471>.

18. Rusho WJ. Clinical issues and concerns in the use of extemporaneously compounded medications. *J Pharm Care Pain Symptom Control* [Internet]. 1996 [citado em 04 jun. 2018];4(4):5–20. Disponível em: <https://doi.org/10.2146/ajhp060251>.

17. Treadway AK, Craddock D, Leff R. Practices of pharmacies that compound extemporaneous formulations. *Am J Health Syst Pharm*. 2007;64(13):1403–9.

6. U.S. Pharmacopeial Convention. *Pharmaceutical Compounding - Nonsterile Preparations*. US Pharmacopeial Conv. 2014;356–60.

11. Villanova JCO, Sá VR de. Formas líquidas. In: *Excipientes: guia prático para padronização – formas farmacêuticas orais sólidas e líquidas*. 2a ed. São Paulo: Pharmabooks; 2009. p. 93–186.

15. World Health Organization. *The International Pharmacopoeia* [Internet]. 17th ed. WHO; c2017 [citado em 4 jun. 2018]. Disponível em: <http://apps.who.int/phint/en/p/docf/>.

PREVALÊNCIA DE *LISTERIA MONOCYTOGENES* EM PRODUTOS LÁCTEOS NO BRASIL APÓS A INSTITUIÇÃO DA RDC Nº12/2001 PELA ANVISA.

Layena Lindsay Souza Ribeiro¹ e Profa. Dra. Virgínia Faria Alves¹

Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Goiás, Brasil¹.
Programa de Pós-graduação De Assistência e Avaliação em Saúde¹.

*E-mail para correspondência: valves.ufg@gmail.com

RESUMO

Os derivados lácteos estão constantemente associados a surtos de DTA. Dentre os microrganismos patogênicos associados a surtos de DTA em produtos lácteos temos *Listeria monocytogenes*. A listeriose é uma doença bacteriana grave causada por *L. monocytogenes*, onde a taxa de mortalidade dos indivíduos do grupo de risco é alta (20 % a 30 %). Assim sendo, a RDC nº 12, de 02/01/2001, estabeleceu que fosse solicitada a pesquisa *L. monocytogenes* em produtos lácteos, para os quais o parâmetro é ausência do microrganismo. Entretanto, essa bactéria é de difícil eliminação devida suas características morfológica sendo necessária aplicação de boas práticas de fabricação nas indústrias e uma fiscalização mais rigorosa.

Palavras-chave: *L. monocytogenes*. Prevalência. Produtos lácteos.

INTRODUÇÃO

LEGISLAÇÃO

As Doenças Transmitidas por Alimentos (DTA) causam um grande problema de saúde pública mundial. Os derivados lácteos estão constantemente associados a surtos de DTA, pois a principal matéria prima, o leite, é rico em nutrientes, como carboidratos, proteínas, lipídios, minerais e vitaminas, o que torna um meio de cultura propício ao desenvolvimento de diversos microrganismos.¹

Desde 29 de março de 1952 foi instituído o decreto Nº 30.691 pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento – MAPA onde são estabelecidas as normas que regulam a inspeção e a fiscalização industrial e sanitária de produtos de origem animal, destinadas a preservar a inocuidade, a identidade, a qualidade e a integridade dos produtos e a saúde e os interesses do consumidor. Este regulamento estabelece padrões físico-químicos e microbiológicos para o leite, porém para os queijos foram estabelecidos apenas suas denominações.² Posteriormente, a Portaria nº 146 de 1996, MAPA, aprovou os Regulamentos Técnicos de Identidade e Qualidade (RTIQ's) dos Produtos Lácteos, incluindo os RTIQ's dos queijos.³

Em 2001, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA aprovou o regulamento técnico sobre padrões microbiológicos em alimentos (Resolução RDC nº 12, de 02/01/2001) visando à proteção à saúde da população e a regulamentação dos padrões microbiológicos para alimentos. Essa resolução estabeleceu que a pesquisa de *L. monocytogenes* fosse solicitada em produtos lácteos, para os quais o parâmetro é ausência do microorganismo.⁴

Visando controle de *L. monocytogenes* em produtos de origem animal prontos para o consumo, foi instituído pelo MAPA a normativo Nº 9, de 08/04/ 2009, que tem como objetivo monitorar e assegurar a inocuidade destes produtos em relação a este patógeno, aos estabelecimentos que fabricam produtos de origem animal que possuam as seguintes características físico-químicas: concentração de cloreto de sódio < 10 % ou pH > 4.4 ou Atividade de Água > 0.92, respeitando as características de seus processos de produção.⁵

LISTERIA MONOCYTOGENES

L. monocytogenes é uma bactéria ubíquua, em formato bacilo gram-positivo, não esporulado e não formador de cápsulas, anaeróbio facultativo, móvel quando cultivado entre 4 a 35°C, capaz de multiplicar-se em uma ampla faixa de temperatura (-0,4 a 50°C). Devido à sua natureza psicrotrófica, é capaz de suportar ciclos repetidos de congelamento e descongelamento e diferentes valores de pH (3,8 – 9.6), além de tolerar concentrações salinas elevadas, o que constitui um sério problema para a indústria alimentícia devido a capacidade de crescer em diferentes tipos de produtos alimentares.⁶

Existem 13 sorotipos conhecidos de *L. monocytogenes*, porém as cepas dos sorotipos 4b, 1/2a e 1/2b estão envolvidas mais de 95% dos surtos e casos esporádicos de listeriose no mundo, sendo que, no Brasil predominam os sorotipos 4b e 1/2a.⁷ Recentemente, no ano de 2017, ocorreu um surto de listeriose nos Estados Unidos, onde o queijo produzido com leite cru pela indústria Vulto Creamery de Walton, Nova York, foi incriminado como fonte do surto. Oito pessoas foram hospitalizadas por conta da infecção e duas foram a óbito.⁸

A listeriose é uma doença bacteriana grave causada pela ingestão de alimentos contaminados com *L. monocytogenes*, sendo considerada uma DTA que configura um importante problema de saúde pública em nível mundial¹. Os principais grupos de risco para listeriose são idosos, crianças, imunodeprimidos e mulheres grávidas, nos quais a doença pode causar septicemia, aborto e meningite, sendo que a taxa de mortalidade dos indivíduos é alta (20 % a 30 %).⁹

Nos queijos esse patógeno tem a capacidade de sobreviver durante todas as fases do processamento, maturação, estocagem e além da possibilidade contaminação cruzada, uma vez que a bactéria pode-se multiplicar mesmo sobre refrigeração.⁶ Sabe-se que a contaminação está associada tanto ao emprego de leite cru na fabricação dos produtos quanto à contaminação pós-processamento, devido à sua capacidade de formar biofilmes.¹⁰

Biofilmes são comunidades de bactérias sobre uma superfície, esses podem até mesmo inutilizar um equipamento uma vez que sua

remoção fica difícil dependendo da quantidade de células. A adesão e formação de biofilmes microbianos são fatores indesejáveis nas indústrias de alimentos, pois, podem diminuir o fluxo em tubulações, desencadear processos corrosivos e principalmente tornarem-se fontes de contaminação microbiana.¹¹ Se os biofilmes são formados por bactérias patogênicas como *L. monocytogenes* pode ocasionar uma série de problemas para indústria alimentícia e para os consumidores.¹²

Barancelli et al (2014), avaliaram a ocorrência de *L. monocytogenes* em queijo e no ambiente de três plantas lácteas de pequena escala (A, B, C) localizadas na região norte do estado de São Paulo, Brasil, e para caracterizar isolados utilizando sorotipagem convencional e PFGE. Foram coletadas e analisadas 201 amostras de superfícies de contato não alimentícias e alimentícias. No laticínio A, apenas *L. seeligeri* foi isolado. O laticínio B foram positivas 17 amostras para *L. monocytogenes*, quatro amostras para *L. seeligeri*, 18 amostras para *L. innocua* e 1 amostra para *L. welshimeri*. No laticínio C, sete amostras foram positivas para *L. monocytogenes* e 20 para *L. Innocua*.¹³

Dessa forma, o presente trabalho baseou-se em uma revisão narrativa sobre a prevalência de *L. monocytogenes* em produtos lácteos no Brasil após a instituição da RDC nº12, de 02/01/2001.

METODOLOGIA

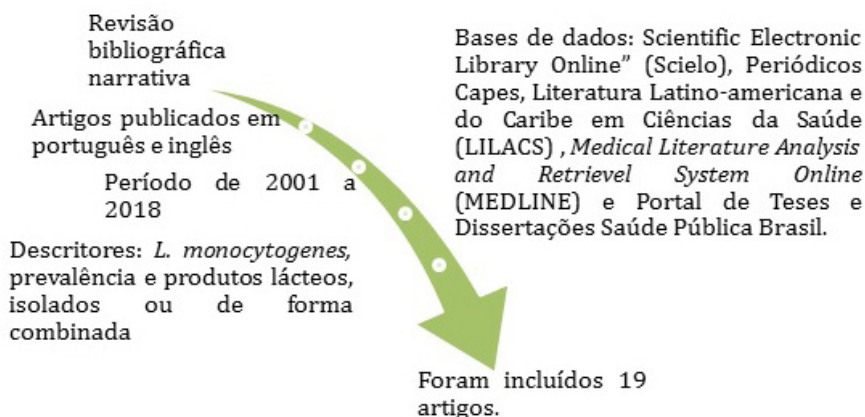


Figura 1: Esquema da metodologia utilizada para elaboração do e-book.

Fonte: elaborado pelas as autoras.

RESULTADOS

Dentre os 19 estudos encontrados inúmeros alimentos derivados do leite apresentaram *Listeria spp.* Dois artigos constataram a presença *Listeria spp.* em leite bovino, quatro em queijo coalho, um em queijo de manteiga, um em sorvete, um em queijo colonial, dois em queijo minas frescal, um em ricota, dois queijo mozzarella, quatro estudos analisaram vários tipos de queijo. Vale a pena ressaltar que em cinco estudos não foram observada a presença de *Listeria spp.* (**figura 1**).

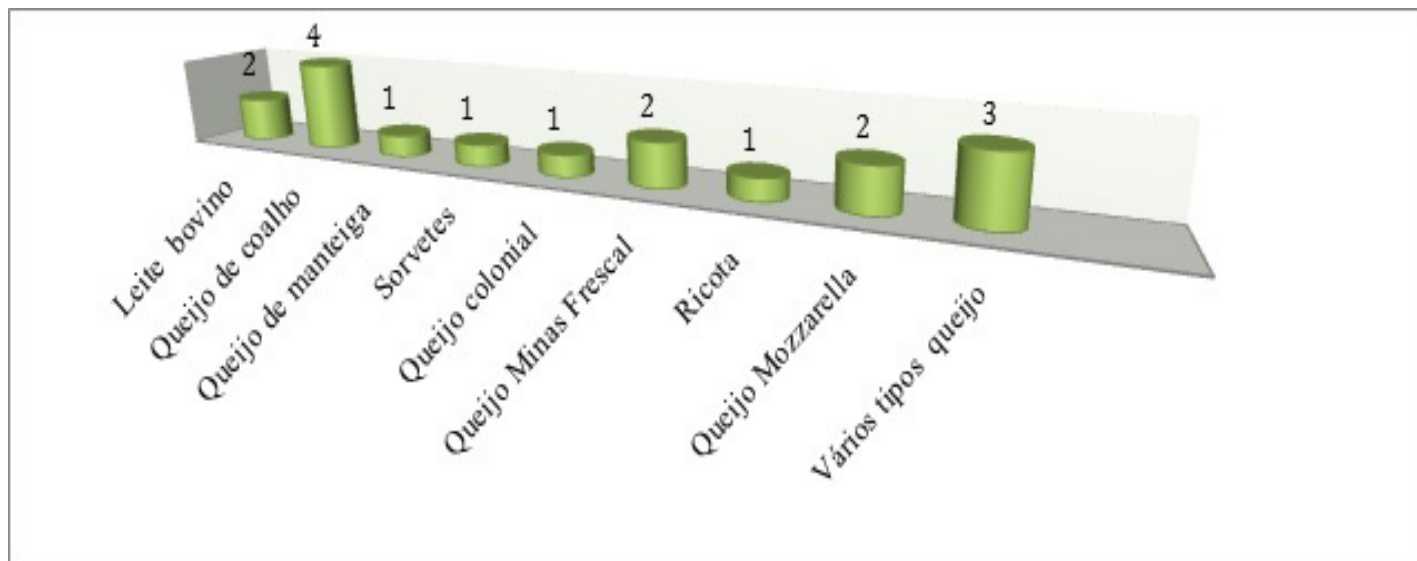


Figura 2- Derivados lácteos com presença de *listeria spp.* no brasil entre os anos de 2001 e 2018.

Fonte: elaborado pelas as autoras, dados retirados dos artigos ^{14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32}.

Os estados onde foram encontradas as bactérias *Listeria spp.* foram: Pernambuco, Ceará, Rio Grande do Norte, Bahia, Paraná, Rio Grande do Sul, Minas Gerais, São Paulo, Santa Catarina, Maranhão e Goiás com exposto na **(figura 2)**. Dentre as regiões brasileiras apresentadas aqui neste estudo não encontramos artigos sobre a pesquisa de *Listeria spp.* em produtos lácteos na região norte.



Figura 3 - Estados do Brasil onde foi encontrado *Listeria spp.* em produtos lácteos.

Fonte: elaborado pelas autoras, dados retirados dos artigos ^{14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32}.

Das 474 amostras de leites bovinos analisadas, somente 14 foram positivas para *Listeria spp.* Destas apenas duas foram positivas para *L. monocytogenes*. Das 92 amostras de sorvetes analisadas cinco foram positivas *Listeria spp.* e três positivas para o gênero para *L. monocytogenes*. Ao analisar 53 amostras de leite de cabra notou-se ausência de *Listeria spp.* e *L. monocytogenes*. Apesar dos baixos níveis desses patógenos esses resultados indicam que pode ter ocorrido falha no processamento térmico de alguns produtos, uma vez que a pasteurização realizada em temperatura e tempo corretos elimina esse microrganismo **(Tabela 1)**.

Fonte	Produto (n° amostras)	<i>Listeria spp.</i>	<i>L. monocytogenes</i>	Local
Silva et al., 2003	Leite bovino (218)	11 (5,04%)	2 (0,91%)	Bahia
Abrahão et al., 2008	Sorvetes (60)	-	-	Paraná
Brito et al., 2008	Leite bovino (150)	-	-	Minas Gerais
Degenhardt et al., 2011	Sorvetes (32)	5 (15,64%)	3 (9,80%)	Santa Catarina
Almeida et al., 2013	Leite bovino (60)	3 (5%)	-	Maranhão
Cavicchioli et al., 2015	Leite de cabra cru (53)	-	-	Minas Gerais
Oxaran et al., 2017	Leite bovino (46)	-	-	São Paulo e Goiás

Tabela 1- Ocorrência de *Listeria spp* e *L. monocytogenes* em leites bovinos, sorvetes e leites de cabras no Brasil, entre 2001 e 2018.

Fonte: elaborada pelas autoras.

Com base na literatura analisada, 1.120 amostras de queijos foram analisadas quanto à presença de *Listeria spp* e/ou *L. monocytogenes*, no Brasil, entre 2001 e 2018. Esses números elevados de amostras analisadas, provavelmente, devem-se, aos surtos de listeriose envolvendo o queijo como fonte de contaminação. De modo geral, como observado na **tabela 2**, a concorrência de *L. monocytogenes* em queijos é baixa no Brasil, entretanto, esses achados podem causar sérios danos à saúde pública.

Observar-se, na **tabela 2**, a prevalência de *Listeria spp* e *L. monocytogenes* em diversos tipos de queijo, no Brasil, sendo que o tipo de queijo que teve maior prevalência foi queijo coalho. A ocorrência de *L. monocytogenes* em queijos, no país, variou de 0 a 19%, no período analisado neste estudo. Das 1.120 amostras de queijos analisadas, quanto à presença de *Listeria spp*, 59 (5,27%) foram positivas. Quando pesquisada *L. monocytogenes*, 52 (4,64%) amostras, foram positivas para o microrganismo (**Tabela 2**).

Fonte	Produto (n° amostras)	<i>Listeria</i> <i>spp.</i>	<i>L. monocytogenes</i>	Local
Branco et al., 2003	Queijo coalho (84)	6 (7,15%)	16(19,0%)	Ceará
Borges et al., 2003	Queijo coalho (43)	3 (6,98%)	1 (2,32%)	Ceará
Feitosa et al., 2003	Queijo coalho (11) e de queijo de manteiga (13)	1 (9%) / 2 (15%)	-	Rio Grande do Norte
Duarte (2005)	Queijo coalho (127)	12(9,44%)	7(5,51%)	Pernambuco
Zaffari et al., 2007	Vários tipos de queijo (80)	10 (12,5%)	3 (3,75%)	Rio Grande do Sul
Abrahão et al., 2008	Vários tipos de Queijos (90)	5 (5,50%)	6 (6,70%)	Paraná
Pianta et al., 2008	Queijo colonial (161)	10(6,21%)	2(1,24%)	Rio Grande do Sul
Brito et al., 2008	Queijo Minas Frescal (24)	-	1 (4,17%)	Minas Gerais
Esper (2006)	Ricota (45)	11(24,4%)	3 (6,67%)	São Paulo
Rubini(2011)	Vários tipos de queijo (188)	-	2 (1,06%)	Paraná
Apolinário et al., 2014	Queijo Minas Frescal (31)	-	3 (9,68%)	Minas Gerais
Marinheiro et al., 2015	Queijo Mozzarella (40)	-	1 (2,5%)	Rio Grande do Sul
Lima et al., 2015	Queijo Mozzarella (34)	1 (2,94%)	4 (11,75%)	Goiás
Celia et al., 2016	Vários tipos de queijo (103)	-	-	Rio de janeiro
Oxaran et al., 2017	Queijo Mozzarella (16)	-	3 (18,8%)	São Paulo e Goiás

Tabela 2 - Ocorrência de *Listeria spp* e *L. monocytogenes* em vários tipos de queijos, no Brasil, entre 2003 e 2017.

Fonte: elaborada pelas autoras.

DISCUSSÃO

Os derivados lácteos estão constantemente sendo associados a surtos de listeriose no mundo devido o sua matéria principal o leite ser rico em vários tipos de nutrientes e a devido à capacidade desse patógeno se adaptar a diferentes condições adversas.¹ Embora os resultados aqui apresentados indicam a presença de *L. monocytogenes* nesses tipos de produtos, não há relatos de surtos de listeriose no Brasil e esse fato pode ser explicado devido à ausência de notificações compulsórias nos casos de listeriose no país.

Atualmente existe uma baixa incidência *L. monocytogenes*, no entanto existe a capacidade dos consumidores estarem expostos ao microrganismo, principalmente para o grupo de riscos. Além das características do hospedeiro deve se levar em conta a dose ingerida de bactérias viáveis e lembrar que *L. monocytogenes* têm a capacidade de crescer também em baixas temperaturas, sendo que os produtos lácteos são mantidos sob-refrigeração.³³

Em resumo, nosso trabalho descreve uma visão atual da distribuição *Listeria spp.* em alimentos derivados do leite após a instituição da RDC N°12/2001 pela ANVISA. A eliminação de *L. monocytogenes* nesses alimentos é uma tarefa difícil, entretanto é necessário aplicação de boas práticas de fabricação nas indústrias e uma fiscalização mais rigorosa.

REFERÊNCIAS

15. Abrahão WM, Abrahão PRS, Monteiro CLB, Pontarolo R. Occurrence of *Listeria monocytogenes* in cheese and ice cream produced in the State of Paraná, Brazil. Rev. Bras. Ciênc. Farm. 2008;44:289–296.
18. Almeida C , Cerqueira G , Azevedo NF , Vieira MJ. Detection of Salmonella enterica serovar Enteritidis using real time PCR, immuno capture assay, PNA FISH and standard culture methods in different types of food samples. Int. J. Food. Microbiol. 2013; 161:16–22.
29. Apolinário TCC, Santos SS, Lavorato JAA. Evaluation of the microbiological quality of Minas Cheese produced by dairies in the state of Minas Gerais. Rev. Inst. Latic. 2014; 69(6):433–42.
13. Barancelli GV, Camargo TM, Gagliardi NG, Porto E, Souza RA, Campioni F, et al . Pulsed-field gel electrophoresis characterization of *Listeria monocytogenes* isolates from cheese manufacturing plants in São Paulo, Brazil. Int. J. Food. Microbiol. 2014; 173:21–29.

22. Borges MF, Feitosa T, Nassu RT, Muniz CR, Azevedo EHF, Figueiredo EAT. Micro - organismos patogênicos e em queijo de coalho produzido *Listeria monocytogenes* em Leite e Produtos Lácteos no Ceará, Brasil. Boletim. CEPPA. 2003; 21(1): 31-40.
21. Branco MAAC, Figueiredo EAT, Borges MF, Silva MCD, Destro MT. Incidência de *Listeria monocytogenes* em queijo de coalho refrigerado produzido industrialmente. Boletim. CEPPA. 2003; 21(2):393-408.
5. Brasil. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Instrução Normativa n. 9, de 8 de Abril de 2009. Aprova Procedimentos de controle da *Listeria monocytogenes* em produtos de origem animal prontos para o consumo. Diário Oficial da União. Brasília, D.F., 8 de Abril de 2009.
3. Brasil. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Portaria nº 146, de 7 de março de 1996. Aprova os Regulamentos Técnicos de Identidade e Qualidade dos Produtos Lácteos. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 11 mar. 1996. Seção 1, p. 3977.
2. Brasil. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Secretaria Nacional de Defesa Agropecuária. Regulamento da Inspeção Industrial e Sanitária de Produtos de Origem Animal (aprovado pelo decreto nº 30.691, de 29 de março de 1952, alterado pelos decretos nº 1.255, de 25 de junho de 1962, nº 1.236, de 02 de setembro de 1994, nº 1.812, de 8 de fevereiro 1996, nº 2.244, de 5 de junho de 1997, e nº 6.385, de 27 de fevereiro de 2008). DIPOA-MAPA, Brasília, DF, 2008.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n. 12, de 02 de janeiro de 2001. Aprova regulamento técnico sobre os padrões microbiológicos para alimentos. Diário Oficial da União. Brasília, D.F., 10 de janeiro de 2001.
16. Brito JR, Santos EMP, Arcuri EF, Lange CC, Brito MAVP, Souza GN, et al. Retail survey of brazilian milk and minas frescal cheese and a contaminated dairy plant to establish prevalence, relatedness, and sources of *Listeria monocytogenes* isolates. Appl. Environ. Microb. 2008;74(15):4954-61.
19. Cavicchioli VQ, Scatamburlo TM, Yamazi AK, Pieri FA, Nero LA. Occurrence of *Salmonella*, *Listeria monocytogenes*, and enterotoxigenic *Staphylococcus* in goat milk from small and medium-sized farms located in Minas Gerais State, Brazil. ADSA. 2015;98(12):8386-90.
32. Celia AP, Velasco J, Pinto AT, Schmidt V. Qualidade microbiológica de queijos produzidos com leite de cabra. Hig. Aliment. 2016;30:262-263.
8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recall & Advice to Consumers and Retailers: Multistate Outbreak of Listeriosis Linked to Soft Raw Milk Cheese Made by Vulto Creamery [Internet]. United States.CDC;2017[cite 2018 June 30]. Available from: <https://www.cdc.gov/listeria/outbreaks/soft-cheese-03-17/advice-consumers.html>.
12. Chambel L, Sol H, Fernandes I, Barbosa H, Zilhão I, Barata B, et al. Occurrence and persistence of *Listeria* spp. in the environment of ewe and cow's milk cheese dairies in Portugal unveiled by an integrated analysis of identification, typing and spatial-temporal mapping along production cycle. Int. J. Food. Microbiol. 2007;116(1):52-63.
11. Chavant P, Martinie B, Meylheuc T, Fontaini MNB, Hebraud M. *Listeria monocytogenes* LO28: Surface Physicochemical Properties and Ability To Form Biofilms at Different Temperatures and Growth Phases. Appl. Environ. Microbiol. 2002; 68(2): 728-737.
10. Da Silva ÁS, Aragonb CC, De Santanaa EHW, Destroc MT, Costa MR, Alegro LCA.

Listeria monocytogenes em Leite e Produtos Lácteos no Brasil: Uma Revisão. UNOPAR. Cient. Ciênc. Biol. Saúde. 2011;13(1):59-67.

17. Degenhardt R, Silva SF. Pesquisa de *Listeria monocytogenes* em sorvetes expresso e de buffet comercializados na cidade de Joaçaba, Santa Catarina – Brasil. E-Tech. Tecnol. Competit. Indus. 2011;4(1):15-23.

24. Duarte DAM. Pesquisa de *Listeria monocytogenes* em queijo de coalho produzido e comercializado no Estado de Pernambuco. 2005. 81f. Dissertação (Mestrado em Ciência Veterinária) - Departamento de Medicina Veterinária, Universidade Federal Rural de Pernambuco. Pernambuco 2005.

27. Esper LMR. Diagnóstico da qualidade de ricotas comercializadas no município de Campinas – SP. 2006. 114p. Dissertação (Mestre em Tecnologia de Alimentos) – Departamento de Tecnologia de Alimentos, Universidade Estadual de Campinas. Campinas 2006.

23. Feitosa T, Borges MF, Nassu RT, Azevedo EHF, Muniz CR. Pesquisa de *Salmonella* sp., *Listeria* sp. e microrganismos indicadores higiênico-sanitário em queijo de coalho produzido no Estado do Rio Grande do Norte. Ciênc. Tecnol. Aliment. 2003; 23:162-165.

1. Flores AMPC, Melo CB. Principais bactérias causadoras de doenças de origem alimentar. Rev. bras. med. vet. 2015;37(1):65-72.

6. Germano PML, Germano MIS. Higiene e vigilância sanitária de alimentos: qualidades das matérias-primas, doenças transmitidas por alimentos, treinamento de recursos humanos. BDPA Embrapa. 2008;3:986.

9. Goulet V, Hebert M, Hedberg C, Laurent E, Vaillant V, De Valk H, et al. Incidence of listeriosis and related mortality among groups at risk of acquiring listeriosis. Clin. Infect. Dis. 2012; 54:652-60.

31. Lima ACM, Toubas LC, Pereira AN, Bárbara G, Da Silva HC, Torres IMS, Alves VF. Pesquisa de *Listeria monocytogenes* em queijo muçarela fatiado comercializado em estabelecimentos varejistas na cidade de Goiânia, GO. J. Pharm. Pharmacol. 2015; 8(4):87-92.

30. Marinheiro MF, Ghizzi LG, Cereser DN, De Lima HG, Timm CD. Qualidade microbiológica de queijo mussarela em peça e fatiado. Semina.Ciênc. Agrar. Londrina.2015; 36(3): 1329-1334.

20. Oxaran V, Lee SHI, Chaul LT, Corassina CH, Barancelli GV, Alves VF, et al. *Listeria monocytogenes* incidence changes and diversity in some Brazilian dairy industries and retail products. Food. Microbiol. 2017;68:6-23.

26. Pianta C, De Oliveira SJ, Fallavena LCB, Telles AE. Presença de *Listeria* sp. em queijos tipo colonial no Brasil: risco potencial para a saúde pública. Revista de Ciências Agroveterinárias Lages. 2008; 7(1):85-90.

33. Rocourt P, Benembarek H, Toyofuku, Schlundt J. “Quantitative risk assessment of *Listeria monocytogenes* in ready-to-eat foods: the FAO/WHO approach. FEMS. Immuno. Med. Microbiol. 2003; 35(3): 263-267.

28. Rubini C. Levantamento da presença de indicadores de contaminação bacteriana em queijos produzidos pelos estabelecimentos industriais de leite e derivados registrados no serviço de inspeção do Paraná. Universidade federal do Paraná. Curitiba 2011.

14. Silva IMM, Almeida RCC, Alves MAO, Almeida PF. Occurrence of *Listeria* spp. In critical

control points and the environment of Minas Frescal cheese processing. Int. J. Food. Microbiol. 2003; 81:241- 248.

7. Vallim DC, Hofer CB, Lisboa RC, Barbosa AV, Rusak LA, Reis CMF, et al. Twenty years of *Listeria* in Brazil: Occurrence of *Listeria* species and *Listeria monocytogenes* serovars in food samples in Brazil between 1990 and 2012. BioMed. Res. Int.2015;8.

25. Zaffari CB, Mello JF, Costa M. Qualidade bacteriológica de queijos artesanais comercializados em estradas do litoral norte do Rio Grande do Sul, Brasil. Ciênc. Rur. 2007; 37:862–867.

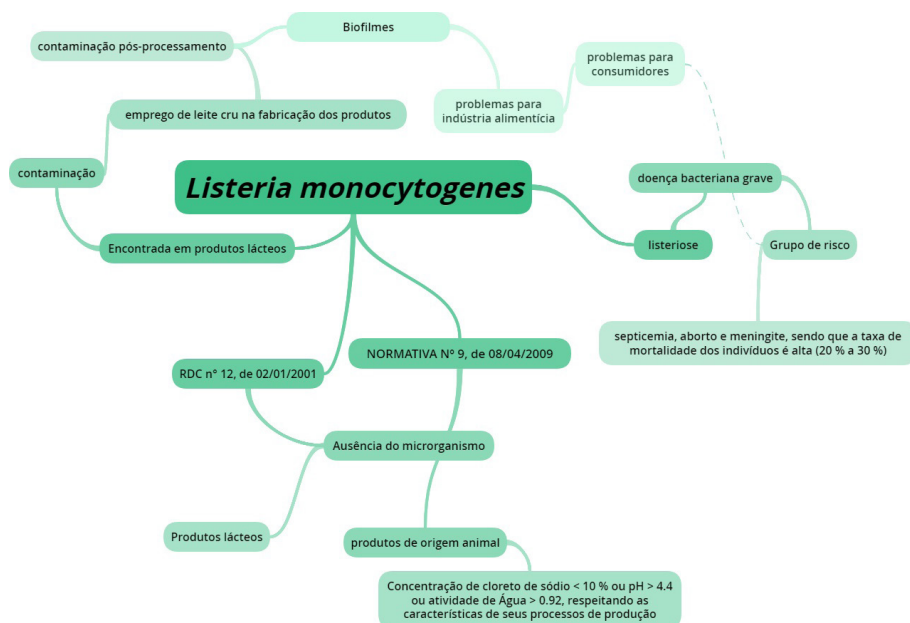


Figura 4: Mapa conceitual sobre o resumo do capítulo do e-book: prevalência de *listeria monocytogenes* em produtos lácteos no Brasil após a instituição da rdc nº12/2001 pela anvisa.

Fonte: elaborada pelas as autoras.

PAPILOMATOSE BOVINA: GENOMA VIRAL, FORMAÇÃO DE PAPILOMAS, TIPOS DE TRATAMENTO E CUSTO-BENEFÍCIO

Ricardo Marques Pinto¹, Mônica Santiago Barbosa¹, Lilian Carla Carneiro¹, Carla Afonso da Silva B. Braga¹

1. Universidade Federal de Goiás. Faculdade de Farmácia. Programa de Pós-Graduação em Assistência e Avaliação em Saúde. Laboratório de Anaeróbios, Fenotipagem e Biologia Molecular do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás (LAFEBIM/IPTSP/UFG).

ricardomp.bio@gmail.com

RESUMO

Os Papillomavirus são vírus de DNA circular, fita dupla, sem envelope, que acometem células epiteliais. Nos bovinos, o Papillomavirus Bovino (BPV-*Bovine Papillomavirus*) pode gerar perdas econômicas devido aos prejuízos principalmente no gado leiteiro, destacando-se as infecções secundárias, dificuldade de amamentação do bezerro, depreciação do couro, descarte precoce de animais, dificuldade de ordenha, retenção de leite e predisposição à mastite. Devido a relevância econômica de impacto nacional e internacional, tendo em vista a falta de um tratamento ou vacina eficaz para a papilomatose, foram reunidos artigos e literatura cinzenta para uma revisão narrativa a fim de relatar o genoma viral dos BPVs, sua atuação nas células hospedeiras e formação dos papilomas que acometem cerca de 60% do rebanho nacional, bem como comparar diferentes tipos de tratamento para a infecção já descritos na literatura, relacionado custo-benefício. A organização genômica viral possui regiões bem definidas e amplamente estudada e estruturada na literatura; a identificação dos tipos de BPVs se dá pela ORF L1, por

ser a região mais conservada do genoma e bem relatada na literatura; o processo de formação de papilomas e novos vírions se dá pela atuação das proteínas replicadas do DNA viral no desenvolvimento das células epiteliais, desde a base até a região córnea; o custo do tratamento, que não possui 100% de eficácia, é oneroso para o pecuarista em todos as comparações analisadas, reforçando a necessidade de identificação dos tipos de BPVs predominantes para a elaboração de um tratamento e/ou vacina eficaz.

Palavras-chave: BPV, *Bovine Papillomavirus*, vacina, L1.

INTRODUÇÃO

A papilomatose é uma doença viral infecciosa, que ocorre frequentemente em todo o mundo, e acomete principalmente o gado jovem¹. É causada por vírus da família *Papillomaviridae*, gênero *Papillomavirus* (PV), sendo caracterizada por alta diversidade viral². BPV são desprovidos de envelope lipoprotéico, apresentam simetria icosaédrica e sua replicação ocorre no núcleo de células epiteliais pavimentosas. Os vírions dos BPVs são constituídos por uma única molécula de DNA fita dupla circular, com aproximadamente 8000 pares de bases (pb)³. Até o momento, o *Papillomavirus* bovino (*Bovine Papillomavirus* - BPV) possui vinte e quatro tipos diferentes, os quais se encontram bem caracterizados e classificados como BPV – 1 até BPV – 24, Tabela 1.

Gênero	Espécie	Tipos de BPV
<i>Deltapapillomavirus</i>	<i>Deltapapillomavirus 4</i>	1, 2, 13, 14, 22, 23
<i>Xipapillomavirus</i>	<i>Xipapillomavirus 1</i>	3, 4, 6, 9, 10, 11, 15, 24
	<i>Xipapillomavirus 2</i>	12
	*	17, 20
<i>Epsilonpapillomavirus</i>	<i>Epsilonpapillomavirus 1</i>	5, 8
<i>Dyoxipapillomavirus</i>	<i>Dyoxipapillomavirus 1</i>	7
<i>Dyokappapillomavirus</i>	*	16, 18
	*	19, 21

Tabela 1. Esquema da classificação das espécies e tipos de *Papillomavirus* bovino dentro dos respectivos gêneros.

* Representa os tipos não classificados dentro de um gênero ou espécie. (Adaptado¹²)

PV são considerados um dos vírus mais relevantes para o homem e outros animais que infecta. Devido às doenças casualmente relacionadas, este tipo de vírus está relacionado às doenças de alto impacto financeiro, sendo o BPV um dos mais importantes neste aspecto, considerando-se a relevância do setor pecuário para a economia global⁴.

A pecuária bovina constitui-se em um dos setores mais importantes da economia nacional e o Brasil possui o maior rebanho comercial do mundo⁵. O vírus induz a formação de lesões benignas (verrugas / papilomas) e malignas (carcinomas), neste caso associado a cofatores ambientais. As lesões podem ser vistas por toda pele, úbere, tetos, genitália e, em casos mais graves, pode desenvolver papilomas extensivos, causar neoplasia no trato digestivo e bexiga, debilitar a saúde do animal e provocar perdas na produtividade e prejuízos para a pecuária⁶.

A identificação clínica e histopatológica das lesões são métodos amplamente empregados. O diagnóstico clínico é o método mais simples e rápido, pois se trata de uma doença com expressão bem característica e a simples observação dos papilomas a olho nu é suficiente para fechar o diagnóstico^{7, 8}. Mesmo de posse de um diagnóstico, não se tem no mercado um tratamento eficaz e nem mesmo uma vacina capaz de proteger o rebanho da doença, o que permite a dispersão do BPV no rebanho nacional, gerando grande custo para o pecuarista, seja no controle da infecção, na queda de produção e peso, bem como na depreciação do animal no momento da comercialização.

Assim, o entendimento do ciclo viral e da estruturação genômica são fundamentais para a compreensão do impacto do BPV em níveis de virulência, bem como acerca das formas de transmissão, controle e profilaxia da doença.

METODOLOGIA

Foram utilizados os bancos de dados PubMed, SciELO e Google Acadêmico, indexados a partir de 2008 até 2018, com exceção dos artigos relacionados com o tratamento, pois não se encontram pesquisas atuais sobre tipos de tratamentos para a papilomatose bovina.

No primeiro momento, foram utilizados os termos “BPV” e “Bovine Papiloma” como palavra-chave para identificação de artigos com foco no assunto principal do trabalho. Em um segundo momento, foi acrescentado o termo “AND” seguido de “genoma/genome”, “tratamento/treatment”, “vacina/vaccine”, “L1” e “papilomatose/papillomatosis”, para especificar os artigos a serem escolhidos. Devido a sua relevância, também foram escolhidos como fonte literatura cinzenta nacional, bem como material produzido pela Universidade Federal de Goiás, como uma sequência de linha de pesquisa, de forma a colaborar com o avanço de novos dados estatísticos e suporte técnico.

Artigos que detalhavam o genoma e desenvolvimento viral do BPV, bem como a análise dos tipos de tratamento para a papilomatose bovina e seu impacto econômico, foram os critérios utilizados para a escolha dos artigos e da literatura cinzenta no atual trabalho.

RESULTADOS

BPV GENOMA

Conforme demonstrado na figura 1, o genoma dos BPVs pode ser dividido em três regiões principais: tardia ou “late” (L), precoce ou “early” (E), e uma região regulatória, LCR (*Long Control Region*), que contém elementos necessários para a regulação da expressão gênica e para a replicação do DNA. Todas as janelas abertas de leitura, as ORFs (*Open Reading Frame*) estão presentes em uma única fita.^{3, 9, 10, 11, 12.} Os genes precoces (E) codificam as proteínas envolvidas tanto na replicação e transcrição do DNA quanto na transformação celular, podendo ser oncogênicas (participam na formação de tumores) e não-concogênicas; já os genes tardios (L) codificam as proteínas do capsídeo viral. Os papilomavírus apresentam ORFs sobrepostas e aninhadas, compactando diversos genes em uma pequena extensão do genoma¹³, a região longa de controle (LCR), que é uma região não codificante. Esta região fica entre o 3’ final da ORF tardia e o 5’ final da ORF precoce, que contém todos os sinais regulatórios para replicação e transcrição do DNA viral^{12, 14.}

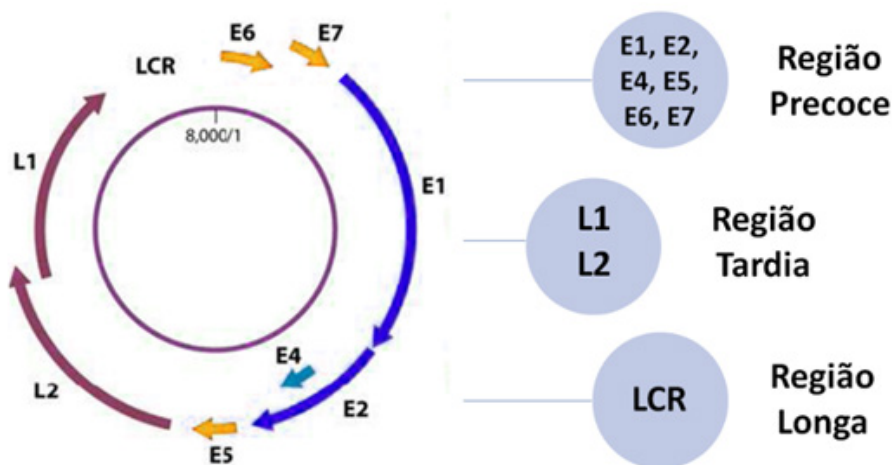


Figura 1. Posição das ORFs no genoma de *Bovine Papillomavirus* (BPV) e a classificação por regiões. (Adaptado¹²⁾)

Todas as ORFs identificadas no genoma viral replicam proteínas específicas para o processo de formação de novos vírions. As proteínas possuem o mesmo nome da ORF que as decodificam, como demonstrado na figura 2.

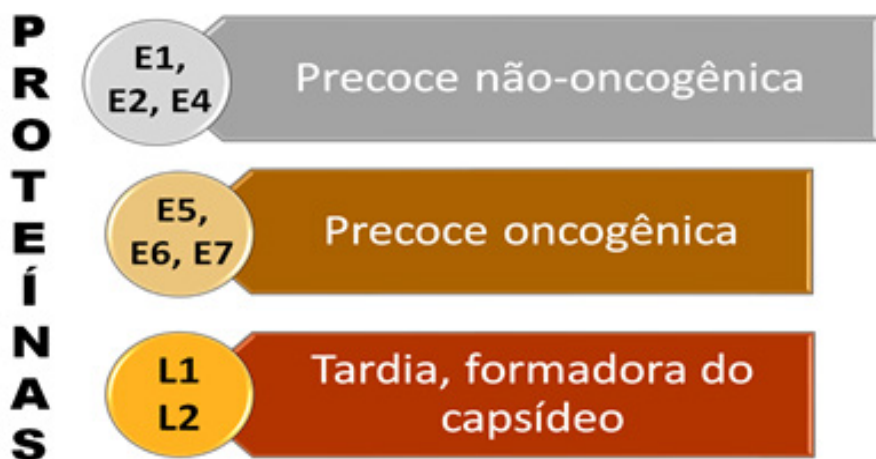


Figura 2. Proteínas decodificadas pelas ORFs do genoma do *Bovine Papillomavirus* (BPV) e classificadas conforme a região e sua oncogenicidade.

Toda proteína produzida possui função específica na célula, algumas com atuação independente e outras com participação integrada

com outras proteínas, formando complexos proteicos conjugados, como demonstrado na tabela 2.

P R O - TEÍNA	FUNÇÃO
E1	Em conjunto com a E2, é a primeira proteína a ser produzida. É uma helicase.
E2	Está envolvida tanto no controle da transcrição quanto na replicação do DNA.
E4	São pequenas proteínas, expressas tardiamente, produzidas por <i>splicing</i> alternativo e modificada após a tradução, possui ação de citoqueratinase.
E5	Proteína de transformação celular que interage com receptores de fatores de crescimento (EGF- <i>Epidermal Growth Factor</i>), obstruindo os mecanismos de supressão do crescimento. Ativa o processo de reprodução viral.
E6	Proteína de transformação celular, que ao se ligar à p53 (proteína de supressão de tumores), ocasiona a sua degradação. Altera o controle do ciclo celular.
E7	Proteína de transformação celular, que ao se ligar à pRb ou p105 (proteínas de supressão de tumores) ocasiona a sua degradação. Possibilita mitose com DNA alterado (mutado).
L1	Proteína principal do capsídeo, formam as estruturas pentaméricas. Representa 80% do capsídeo proteico e contém epítomos que induzem anticorpos neutralizantes.
L2	Proteína secundária do capsídeo viral, promove a encapsidação do DNA viral. Também contém epítomos que induzem anticorpos neutralizantes.

Tabela 2. Função das proteínas decodificadas do genoma dos *Bovine Papillomavirus*.

FORMAÇÃO DE PAPILOMAS

Em geral, os PVs são altamente espécie-específicos e a transmissão interespecie é considerada um evento raro, somente sendo observada entre espécies animais próximas, não havendo exemplos de um PV específico de uma espécie causando uma infecção produtiva em uma segunda espécie¹⁵. O ciclo biológico tem início quando as par-

tículas virais penetram, por meio de fissuras no epitélio, nas células da camada profunda, que são as células menos diferenciadas do epitélio escamoso, e que ainda têm atividade mitótica. O vírion entra na célula pela interação das proteínas do capsídeo com receptores específicos da superfície celular¹⁶.

A replicação viral ocorre nas camadas basais do epitélio escamoso estratificado da pele ou de membranas mucosas e, provavelmente, os vírus tem acesso às células do nível inferior através de lesões e/ou abrasões e os primeiros sinais de transcrição do genoma viral aparecem cerca de quatro semanas após a infecção¹². A infecção pelo BPV no epitélio basal e a expressão dos genes precoces provocam a transformação celular, induzindo hiperplasia, com aumento do número de células de um tecido, e hipertrofia, que é o aumento do tamanho e volume das células, sem aumento do número. Os genes precoces são expressos nas camadas basal e suprabasal do epitélio e, durante a diferenciação celular da camada espinhosa e granular, o vírus replica seu genoma. A diferenciação celular ativa a expressão dos genes tardios, que codificam as proteínas do capsídeo viral L1 e L2, e do gene E4, culminando na formação do vírion, que é liberado no ambiente com a descamação natural da camada queratinizada¹⁷.

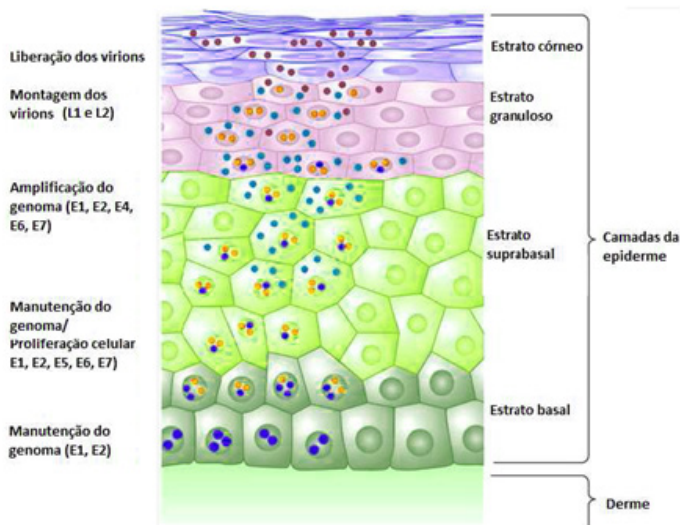


Figura 3. Formação de vírions de *Bovine Papillomavirus* (BPV) a partir do estrato basal da epiderme relacionado com a expressão das proteínas virais (Adaptado¹²).

Conforme ilustrado na figura 3, a formação de novos vírions se dá com o desenvolvimento das células epiteliais que os liberam para o meio extracelular e extracorpóreo do animal. Devido à hiperplasia e hipertrofia, o tecido conjuntivo subjacente acompanha o mesmo processo que ocorre no epitélio, tanto pela ação do estímulo viral como para nutrir e suportar mecanicamente a hiperplasia do tecido, formando os papilomas¹².

Várias são as formas clínicas da lesão, as quais podem ser classificadas em típica ou pedunculada (Figura 4A), atípica plana ou achatada (Figura 4B), atípica engastada (Figura 4C) e filamentosa (Figura 4D)⁶. Os papilomas típicos ou pedunculados possuem aspecto semelhante a couve-flor, com base de inserção ampla ou estreita, sendo bastante firmes; os atípicos planos possuem aspecto achatado, plano, lesões circulares, base ampla, sem formação de pedúnculos; os atípicos engastados se assemelham a uma reação alérgica, possuem formação globosa encapsulada, bem delimitada e profunda; e o filamentoso está presente no úbere, possui implantação basal fina, superfície queratinizada, com aspecto plumoso ou em forma de "grão de arroz"⁸.

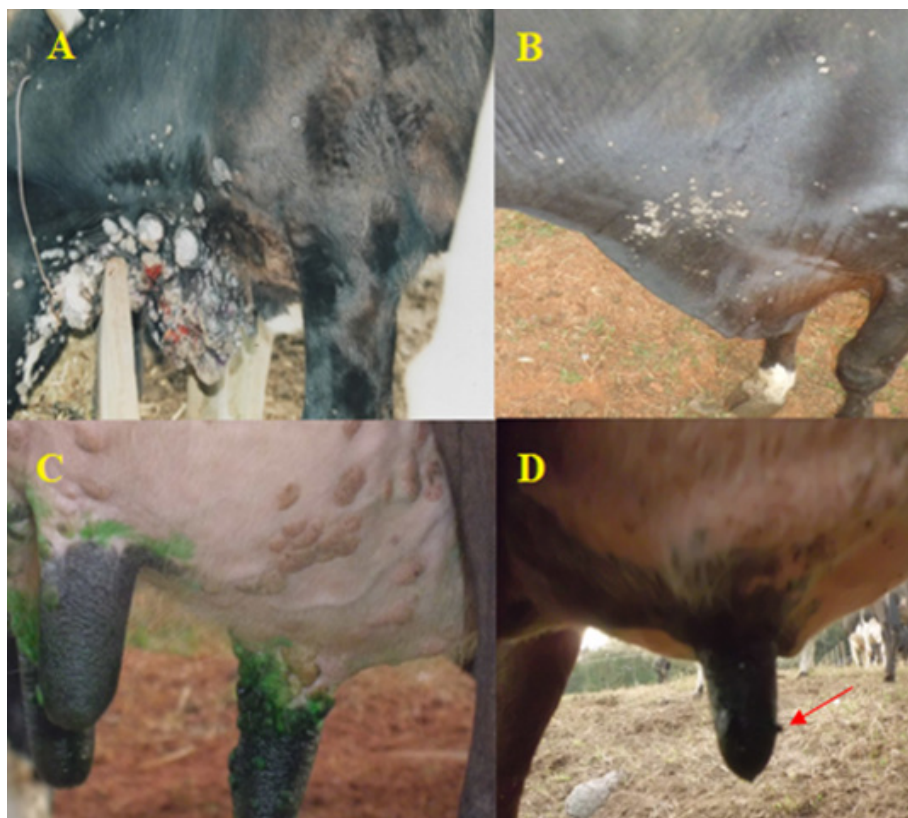


Figura 4: Aspectos clínicos dos papilomas bovinos: (A) típico ou pedunculado, (B) atípico plano, (C) atípico engastado, (D) filamentosos com aspecto de grão de arroz (→). Fotos do autor.

CUSTO DO TRATAMENTO

A produtividade do rebanho depende diretamente do sistema de produção implantado e o manejo sanitário^{18, 19}. Diversas publicações científicas descrevem testes e análises dos tratamentos paliativos para o controle da infecção por BPV, uma vez que ainda não existe tratamento eficaz para todos os tipos de papiloma bovino. A análise feita na literatura está voltada para definir a eficácia de diversos tipos de tratamentos, tanto para animais acometidos por papilomas planos quanto pedunculados. O quadro 1 relaciona os tipos de tratamentos, o custo do tratamento por animal e a eficácia descrita na literatura pesquisada

neste trabalho, que pode ser acessada pelo link https://1drv.ms/w/s!Ap_vtIPNFE_AgQLycoMDciG_-UhE.

Conforme a literatura, foram descritos na tabela 3 os tratamentos paliativos utilizados e local de administração para o combate da Papilomatose Bovina

TRATAMENTO	VIA DE ADMINISTRAÇÃO
Clorobutanol	Subcutânea
Levamisol	Subcutânea
Diaceturato de Diaminazina	Intramuscular
Auto-Hemoterapia	Intramuscular
Auto-Vacina	Intramuscular
Suplemento Alimentar	Oral

Tabela 3. Tipos de tratamentos paliativos para a Papilomatose Bovina e local de administração.

DISCUSSÃO

Existem vastos estudos, pesquisas e literatura que descrevem e detalham toda a extensão do genoma viral do BPV, bem como a identificação das ORFs, sua participação na replicação de proteínas, estruturação e regulação. É um consenso em toda literatura a utilização do gene tardio L1 responsável pela maior porção do capsídeo como delimitante sobre a identificação dos tipos virais, uma vez que é a porção mais preservada do genoma, sendo facilmente identificada utilizando-se técnicas de biologia molecular. As funções das proteínas replicadas do genoma viral são conhecidas e muito utilizadas para a compreensão metabólica da infecção, colaborando com a possibilidade de avanços em estudos que providenciam tratamento eficaz para a papilomatose. A formação dos papilomas acompanha o desenvolvimento celular do tecido hospedeiro conforme a ação das proteínas virais replicadas no interior das células, formando os tipos de expressões de papiloma típico, atípicos e filamentosos.

Já foram descritos diferentes tipos de tratamentos para a Papilomatose Bovina utilizando-se Clorobutanol, Levamisol, Diaceturato de Diaminazina, Auto-hemoterapia, Auto-vacina e Suplemento Alimentar. Os artigos apontaram uma relação custo-be-

nefício com o uso do Levanisol, com uma média de custo de R\$ 3,58 para 25% eficácia, tendo sido este o menor índice de melhoria dentre os tratamentos descritos; Diaceturato de Diaminazina, uma média de custo de R\$ 45,80 para 35,59% de eficácia; Clorobutanol, custo médio de R\$ 9,55 com 44,81% de eficácia; Auto-Hemoterapia sem custo para o produtor e média de 49% de eficácia, não tendo sido relatados os custos com os insumos; Auto-Vacina, custo de R\$ 100,00 + valor dos insumos para 50% de eficácia; e Suplemento Alimentar, com custo médio de R\$ 11,02 para 70% de eficácia, ressaltando que a relação descrita refere-se ao tratamento de um único animal. Todos os tratamentos descritos nos trabalhos pesquisados necessitam de insumos para as aplicações ou alimento, no caso de via oral, entretanto, não foram registrados os valores referentes aos mesmos. Assim, conclui-se que o custo final seja uma pouco maior além do descrito.

Devido à grande relevância econômica, os artigos sugerem que novas pesquisas sobre o genoma viral devem ser realizadas, bem como a identificação dos tipos de BPV circulantes do país. A cada ano são descritos novos tipos, atualmente 24. Estes estudos poderão auxiliar na produção/elaboração de um tratamento e/ou vacina eficazes para o tratamento/prevenção da Papilomatose Bovina futuramente.

REFERÊNCIAS

1. Torres NM. *et all*. Comparação dos efeitos da autovaccina, autohemovacina e terapia combinada no tratamento da papilomatose bovina. Universidade Nacional de Assunção, Faculdade de Ciências Veterinárias, Departamento de Ciências Fisiológicas. San Lorenzo – Paraguai, 2016.
2. Roberto S, et al. Detection of bovine papillomavirus type 14 DNA sequences in urinary bladder tumors in cattle. *Veterinary Microbiology*, v. 190, p. 1-4, 2016.
3. Borzacchiello G, Roberto F. Bovine papillomaviruses, papillomas and cancer in cattle. *Veterinary Research*, v. 39, n. 5, p. 1-19, 2008.
4. Melo TC. Avaliações de aberrações cromossômicas em bovinos (*Bos taurus taurus*) infectados por papilomavirus bovino/ Thatiana Corrêa de Melo – Recife: O Autor, 2009. Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco CCB. Genética, 2009.
5. USDA. United States Department Of Agriculture. USDA ERS – Brazil: trade. Disponível em: https://gain.fas.usda.gov/Recent%20GAIN%20Publications/Livestock%20and%20Products%20Semi-annual_Brasilia_Brazil_2-28-2018.pdf. Acesso em: 07 de julho, 2018.
6. Albuquerque WCA. Detecção, tipificação e filogenia molecular de Papilomavírus bovino em

bovinos leiteiros (manuscrito) – Universidade Federal de Goiás, Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP), programa de pós-graduação em biologia da reação entre parasito-hospedeiro, Goiânia, 2017.

7. Leto MGP, et al. Human papillomavirus infection: etiopathogenesis, molecular biology and clinical manifestations. *Anais brasileiros de dermatologia*, v. 86, n. 2, p. 306-317, 2011.

8. Monteiro VC, et al. Descrição clínica e histopatológica da papilomatose cutânea bovina (BPV). *Ciência Animal Brasileira*, v. 9, n. 4, p. 1079-1088, 2008a.

9. Araldi RP *et all*. Papillomaviruses: a systematic review. *Genetics and Molecular Biology*, 40, 1, 1-21 (2017) Copyright © 2017, Sociedade Brasileira de Genética. Printed in Brazil.

10. Claus MP. A Bovine Teat Papilloma Specimen Harboring Deltapapillomavirus (BPV-1) and Xipapillomavirus (BPV-6) Representatives. *Brazilian archives of biology and technology*. Vol. 52, Special Number: pp. 87-91, November 2009 ISSN 1516-8913.

11. Silva MAR et al. Comparison of two PCR strategies for the detection of bovine papillomavirus. *Journal of Virological Methods*, v. 192, p.55-58, 2013.

12. Silva FRC. Análise genética de papilomavírus bovino da região Norte do Brasil / Flavio Roberto Chaves da Silva. - 2017. 77 f. Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Veterinária, Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Porto Alegre, BR-RS, 2017

13. Bernard HU et al. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology*, v. 401, n. 1, p. 70-79, 2010.

14. Roperto S et al. Detection of bovine papillomavirus type 2 in the peripheral blood of cattle with urinary bladder tumours: Possible biological role. *Journal of General Virology*, v. 89, n. 12, p. 3027-3033, 2008.

15. Munday JS et al. Genomic characterisation of the feline sarcoid-associated papillomavirus and proposed classification as *Bos taurus* papillomavirus type 14. *Veterinary Microbiology*, v. 177, n. 3-4, p. 289-295, 2015.

16. Camara GNNL, Cruz MR, Veras VS, Martins CRF. Os papilomavírus humanos – HPV: histórico, morfologia e ciclo biológico. *Universitas Ciências da Saúde* - vol.01 n.01 - pp. 149-158, 2008.

17. Lazarczyk M et al. The ever proteins as a natural barrier against papillomaviruses: a new insight into the pathogenesis of human papillomavirus infections. *Microbiology and molecular biology reviews: MMBR*, v. 73, n. 2, p. 348-70, 2009.

18. Dantas CCO, Silva LCRP, Negrão FM. Manejo sanitário de doenças do gado leiteiro. *PUB-VET*, v. 4, n. 32, 2010.

19. Peres Neto F, Zappa V. Mastite em vacas leiteiras-revisão de literatura. *Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária*, v. 16, p. 1-28, 2011.

20. Jayappa JG; Loken KI. Enhancement of the chemotactic response of bovine polymorphonuclear leukocytes by levamisole. *Am J Vet Res*, v. 43, n. 12, p. 2138-2142, 1982.

21. Sarti, E.C. Uso do levamisole como adjuvante no tratamento de mastite subclínica bovina. Belo Horizonte, 1993. 36p. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Minas Gerais, 1993.

22. Santin AP; Brito LAB. Estudo da Papilomatose Cutânea em Bovinos Leiteiros: comparação de diferentes tratamentos. *Ciência Animal Brasileira* v. 5, n. 1, p. 39-45, jan./mar. 2004.
23. Silva LAF; Santin API; Fioravanti MCS; Dias Filho FC; Eurides D. Papilomatose bovina: comparação e avaliação de diferentes tratamentos. *A Hora Veterinária*, Porto Alegre, v.21, n.121, p.55-60, 2001.
24. Marins RQS. Avaliação da eficácia da homeopatia e fitoterapia no tratamento da Papilomatose cutânea bovina. *R. bras. Ci. Vet.*, v. 13, n. 1, p. 10-12, jan./abr. 2006.
25. Santin, API. Estudo da papilomatose cutânea em bovinos leiteiros: comparação de diferentes tratamentos e caracterização anatomopatológica. Tese (Mestrado em Medicina Veterinária) Escola de Veterinária – GO, Universidade Federal de Goiás. 2001
26. [7] Marins, RSQS. Epidemiologia da papilomatose cutânea e avaliação da eficácia de diferentes tratamentos em micro-regiões dos Estados do Rio de Janeiro e Espírito Santo. Tese (Mestre em Produção Animal), Centro de Ciências e Tecnologias Agropecuárias da Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro. 2004.

SOBRE OS ORGANIZADORES

Prof. Dr. Rodrigo da Silva Santos - minibiografia

Professor Adjunto da Universidade Federal de Goiás (UFG) e Líder do Grupo de Pesquisa em Patologia Molecular (CNPq, UFG). Biólogo e Doutor em Ciências Biológicas (Genética e Biologia Molecular) pela Universidade de São Paulo (USP), com Estágio de Doutorado Sanduíche (CAPES-PROEX - Pró-Reitoria de Pesquisa da USP) em Genética Molecular e Biotecnologia Microbiana, realizado no Centro de Investigação, Tecnologia e Inovação (CITIUS) da Universidade de Sevilla (Espanha) em parceria com o European Molecular Biology Laboratory (EMBL - Heidelberg - Alemanha). Também realizou Estágio de Doutorado - Especialização (Scientific Training) em Bioquímica e Biologia de Sistemas (Bioinformática) no Grupo de Bioquímica e Biologia Computacional do Departamento de Biofísica Teórica e Molecular da Humboldt-Universität zu Berlin (Institut für Biologie, Alemanha) e no Institute for Molecular Genetics, International Max Planck Research School (Alemanha), e em Biologia Celular (Fisiopatologia Celular) pelo Centro Europeu de Pesquisas Biomédicas em Doenças Raras da Universidade Pablo de Olavide (Espanha). Pós-Doutorado em Ciências Biológicas (Bioquímica e Biologia Molecular), com pesquisas nas áreas de Genética Humana e Médica e Farmacogenética de Transtornos Psiquiátricos pelo Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Goiás (ICB-UFG). Experiência nas áreas de: Genética, Biologia Molecular, Bioquímica, Biologia Celular e Bioinformática. Desde o início de suas atividades científicas, tem se dedicado ao estudo da organização genômica e regulação da expressão gênica em eucariotos. Atualmente realiza pesquisas nas áreas de Genética Molecular, Humana e Médica e Genômica Estrutural, Funcional e Comparativa aplicadas às Doenças Crônicas Humanas, com ênfase em Doenças Neuromusculares Degenerativas

e parceria científica em projetos envolvendo as Bases Moleculares e Fisiológicas da Diabetes e suas complicações. Contato: rdssantos@gmail.com ou rdssantosgo@gmail.com.

Flavio Marques Lopes

Professor Adjunto da Universidade Federal de Goiás (UFG), Faculdade de Farmácia (FF) - Área: Bioquímica Clínica, Semiologia Farmacêutica, Farmácia Comunitária, Serviços de Saúde e Docência em Saúde. Doutor (2008) e Mestre (2003) em Biologia, pela Universidade Federal de Goiás, Departamento de Bioquímica. Especialista (2016) em Educação para as Profissões da Saúde pela Universidade Federal do Ceará. Graduado em Farmácia (2000) pelo Instituto Unificado de Ensino Superior Objetivo. Na atualidade coordena o Laboratório de Pesquisa em Ensino e Serviços de Saúde da Faculdade de Farmácia - UFG) (LaPESS/FF/UFG). É integrante do Corpo de Instrutores Nacionais do Programa de Desenvolvimento Docente par Educadores das Profissões de Saúde do Instituto Regional FAIMER, atua no Programa de Pós-Graduação em Assistência e Avaliação em Saúde (Nível: Mestrado) (FF/UFG), Ciências da Saúde (Nível: Mestrado e Doutorado) (FM/UFG) e Mestrado Profissional em Ensino na Saúde (FM/UFG). Além de colaborar no PPG em Recursos Naturais do Cerrado da Universidade Estadual de Goiás. Tem experiência na área de Desenvolvimento de Materiais Bioativos com aplicação à Saúde Humana e Meio Ambiente; Serviços Farmacêuticos, em especial Dispensação, Consulta de Revisão, Interação Medicamentosa, Rastreadores de Eventos Adversos “Triggers Tool”; Semiologia Farmacêutica, Métodos Clínicos Farmacêuticos, Ensino nas Profissões da Saúde, Metodologias Ativas de Ensino Aprendizagem. Contato: flaviomarques.ufg@gmail.com

O e-book **Ensino, assistência e avaliação de tecnologia na saúde** cumpre com o objetivo de difundir para comunidade científica os conhecimentos gerados no âmbito do PPGAAS/FF/UFG, apresentando um conteúdo bastante atualizado sobre temas distintos e que poderá, a critério do leitor, ser apreciado na íntegra ou de forma parcial, dependendo do seu interesse uma vez que, embora tenham uma preocupação em comum, os capítulos são apresentados de forma totalmente independente permitindo ao leitor a busca de conteúdos específicos que sejam de seu interesse.

Telma Alves Garcia.



BRAZIL PUBLISHING



ISBN 978-856841978-6



9

788568

419786